FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969 N° 47

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

JACQUES COUDERC
né le 1er janvier 1942 à Lyon-IVe (Rhône)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19....

PHYSIOLOGIE
ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOUX
UN NOUVEL ANTITUSSIF : LE 1.023 M.D.

Président : Monsieur le Professeur G. BROUET
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

JACQUES COUDERC

né le 1er janvier 1942 à Lyon-IVe (Rhône)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19....

PHYSIOLOGIE
ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOUX
UN NOUVEL ANTITUSSIF : LE 1.023 M.D.

Président : Monsieur le Professeur G. BROUET

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

1er-3-68

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET
1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)

MM.

Histologie et Embryologie . . . . . COUJARD (R.)
— — . . . . . TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel . . . . . RACADOT (J.)
Microbiologie. . . . . FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie . . . . . TOURNIER (P.)
à titre personnel . . . . . BARBIER (P.)
Parasitologie . . . . . LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée . . . . . MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel . . . . . LŒPER (J.)
Pharmacologie . . . . . BOISSIER (J.-R.)
— . . . . . LECHAT (P.)
Physiologie . . . . . BARGETON (D.)
— . . . . . MALMEJAC (J.)
— . . . . . PARROT (J.)
à titre personnel . . . . . DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports . . . . . SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE

Biologie médicale . . . . . FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie . . . . . COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive . . . . . BOYER (J.)
Médecine du Travail . . . . . DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie . . . . DEROBERT (L.)
Pathologie exotique . . . . . BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale . . . . . BUBGE (A.)
— — . . . . . BRICAIRE (H.)
— — . . . . . CORNET (A.)
— — . . . . . HOUSSET (E.)
— — . . . . . LAROCHE (Cl.)
à titre personnel . . . . . AZERAD (E.)
— — . . . . . BOUR (H.)
— — . . . . . BROCARD (H.)
— — . . . . . CAROLI (J.)
— — . . . . . FACQUET (J.)
— — . . . . . LAMBLING (A.)
— — . . . . . LAUNAY (Cl.)
— — . . . . . PAYET (M.)
— — . . . . . PERRAULT (M.)
— — . . . . . SIGUIER (F.)
— — . . . . . WORMS (R.)
— — . . . . . BOUVIER (J.)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Cliniques médicales — —	CONTE (M.)
Cliniques médicales — —	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rotschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)

	MM.
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)

		MM.
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)		POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)		DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		
— — — — (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
à titre personnel		CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)		MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
à titre personnel		LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)		BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
— — (Necker)		COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)

	MM.
Hématologie	BLESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M^me L.)
Médecine légale	CECCAL (P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (M^me A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	M^lle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	M^me FORGET (F.), M^lles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	M^mes CONTET (J.), M^lles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523711_0012

A MON PÈRE

A MA MÈRE

qui ont toujours su nous guider avec cette affectueuse autorité si nécessaire au sentiment de respect sans lequel toute liberté est un leurre, et dont la conduite de vie est pour nous l'exemple à suivre.

A MA FEMME

dont la présence nous a été si précieuse au cours de ces dernières années d'étudiant.

A MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS CEUX QUE J'AIME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Georges BROUET,

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Roger EVEN,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui nous a inspiré le sujet de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUROUX

qui nous a témoigné toute sa bienveillance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Monsieur le Professeur P. BREGEAT

Monsieur le Professeur J. CATINAT

Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE

Monsieur le Professeur M. DECHAUME

Monsieur le Professeur F. DUPERRAT

Monsieur le Professeur R. GARCIN

Monsieur le Professeur R. MADURO

Monsieur le Professeur R. MERGER

Monsieur le Professeur L. MICHAUX

Monsieur le Professeur P. MOLLARET

le Docteur J. SALET

Monsieur le Professeur A. SICARD

AU DOCTEUR JACQUES SIAU,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

dont l'aide et les conseils amicaux nous ont apporté un précieux encouragement.

A MES JUGES

PHYSIOLOGIE
ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOUX
UN NOUVEL ANTITUSSIF :
LE 1 023 M. D.

SOMMAIRE

RAPPEL DES NOTIONS DE PHYSIOLOGIE ET DE PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOUX

Expression motrice de la toux 1
Mécanisme de la toux 2
Séméiologie de la toux 4
Etiologie de la toux 6
Complications de la toux 9
Traitement de la toux 10
Toux expérimentale 13

UN NOUVEL ANTITUSSIF : LE 1.023 M.D.

Données pharmacologiques du 1.023 M.D. . . . 15
Technique d'expérimentation 17
Observations cliniques 18
Commentaires 68
Conclusion 70

BIBLIOGRAPHIE

RAPPEL DES NOTIONS DE PHYSIOLOGIE ET DE PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOUX

La toux est un symptôme fonctionnel banal mais très important de la pathologie de l'appareil respiratoire. Elle se présente comme une expiration modifiée, action qui a pour résultat l'expulsion violente de l'air, des mucosités et parfois des corps étrangers contenus dans les voies respiratoires.

Nous envisagerons successivement son expression motrice, son mécanisme, sa séméiologie, son étiologie, ses complications, la toux expérimentale et les grandes lignes du traitement de la toux.

EXPRESSION MOTRICE DE LA TOUX

L'expression motrice de l'effort de toux est caractérisée « par la succession rapide d'une inspiration plus ou moins profonde, brève, et d'une expiration brutale, explosive et bruyante » (MOURY).

L'expiration propre à la secousse de toux peut schématiquement se subdiviser en deux étapes :

1. Fermeture de la glotte et brève mise sous tension de la cage thoracique réalisée par la poussée sur le diaphragme des viscères abdominaux sous l'influence de la contraction des muscles larges de la paroi abdominale. Dans le même temps, l'expansion costale est bloquée par la contraction des muscles intercostaux, du trapèze et du grand dorsal;

2. Une expiration à glotte ouverte qui supprime brutalement l'hyperpression, déclenchant un bruyant courant d'air.

Quelques chiffres peuvent nous donner une idée de la puissance et de la brutalité du phénomène de la toux : la pression intrathoracique s'élève en moyenne de 2 millimètres de mercure initialement à parfois plus de 100 millimètres de mercure au cours de la mise sous tension de la cage thoracique (CHAUSSE et MAGNE). Le volume d'air expiré atteint souvent 1 litre et demi, et la vitesse du courant d'air expiré peut dépasser 100 mètres par seconde au lieu de 1 mètre 50 par seconde dans l'expiration normale (ROHRER et GEIGEL). C'est au niveau de la glotte que la vitesse est la plus grande et donc que s'exerce l'efficacité maximum de la toux. Si l'on se

réfère à l'échelle de Beaufort, on s'aperçoit que le courant d'air atteint une vitesse qui dépasse de beaucoup celle de l'ouragan. C'est cette augmentation de vitesse qui mobilise et expulse les particules étrangères.

Au niveau trachéo-bronchique, Gordonoff a observé, par cinématographie de bronchographies lipiodolées, une brusque diminution concentrique du calibre bronchique, tandis que les secrétions sont chassées vers l'extérieur. A cette bronchomotricité s'associe le mouvement vibratil des cellules ciliées qui alternent avec les cellules caliciformes à la surface de la muqueuse trachéo-bronchique. Le jeu des cils vibratils est un phénomène au moins aussi important que celui de la secousse de toux dans l'évacuation des secrétions bronchiques, mais ce tapis ciliaire est fragile et ne suffit pas à lui seul à assurer l'évacuation du contenu de l'arbre bronchique, en particulier au niveau des segments les plus bas situés dont « la pesanteur fait le dépotoir du poumon » (Pozetto et Tramier).

MÉCANISME DE LA TOUX

La toux est le plus souvent un acte réflexe, et comme dans tout réflexe il faut donc considérer le stimulus local initial transmis par des voies centripètes à un centre nerveux ainsi que les voies centrifuges innervant les muscles qui entrent en jeu dans l'acte de toux.

L'excitation tussigène. — Elle s'exerce en certaines zones sensibles réflexogènes siégeant essentiellement au niveau laryngo-trachéo-bronchique, en particulier la bifurcation trachéale, Vulpian avait déjà signalé l'importance de l'éperon trachéal, et la fossette interaryténoïdienne. En fait l'arbre bronchique est sensible sur toute sa hauteur, de façon moindre cependant au fur et à mesure que l'on s'écarte de la bronche souche. A côté de ces zones on peut décrire la paroi postérieure du pharynx, les piliers amygdaliens, les cavités nasales, le médiastin et les organes qu'il comporte, la plèvre enfin. Plus accessoirement les zones réflexogènes siègent au niveau de l'oreille, ainsi l'exploration au stylet de l'oreille moyenne ou externe déclenche parfois un accès de toux, du péritoine, de l'estomac, du foie, de l'intestin, des ovaires et de l'utérus. En fait tous les organes innervés par le pneumogastrique, que ce soit l'œsophage, la vésicule biliaire ou l'appendice par exemple, peuvent être le point de départ de réflexes tussigènes.

Il faut insister sur le fait que le parenchyme pulmonaire lui-même est insensible et que par conséquent la toux ne traduit jamais directement une atteinte pulmonaire.

Ameuille et Kudelski ont signalé que l'importance des zones réflexogènes varie avec l'âge : la muqueuse nasale est la plus sensible chez le nouveau-né, chez le nourrisson c'est la région sous-glottique, alors que chez l'adulte ce sont les zones pharyngées et laryngées. De façon globale la sensibilité des zones réflexogènes diminue avec l'âge et de nouveaux foyers peuvent apparaître au cours de remaniements pathologiques.

Au niveau des zones réflexogènes se trouvent les récepteurs qui sont sensibilisés par des excitations qui sont soit :

— *mécaniques :* épines irritatives locales (végétations adénoïdes, poussières, corps étrangers, sécrétions bronchiques ou rhinopharyngées);

— *physiques :* inhalation d'air chaud, humidité;

— *chimiques :* toutes les substances gazeuses et en particulier les gaz de combat, les nombreuses vapeurs industrielles, la fumée du tabac.

Nombreux sont les auteurs qui ont décrit des structures histologiques d'organes récepteurs localisés dans l'arbre bronchique. WIDDICOMBE admet, du point de vue physiologique, l'existence de récepteurs sensibles à la pression, à la distension. BUCHER constate que chez le chat il est impossible d'obtenir une poussée expiratoire en l'absence d'augmentation de volume pulmonaire. Cette augmentation serait perçue au niveau des alvéoles, lorsque celles-ci se déplissent, par des récepteurs de pulmodilatation. « La force d'une poussée de toux est proportionnelle à la profondeur de l'inspiration qui précède immédiatement cette poussée » (SCHWARTZ). D'autres récepteurs seraient responsables du déclenchement de la toux par des stimuli chimiques. De toute façon, il n'est pas démontré que ces récepteurs soient spécifiques.

Quant à l'excitation elle-même, elle est « perçue par le sujet comme une sensation plus ou moins confuse de picotement rétrosternal ou laryngé dont il se libère par la toux, sensation le plus souvent inconsciente, difficile à percevoir, qui a fait qualifier par AMEUILLE le réflexe tussigène de réflexe respiratoire décapité, c'est-à-dire réflexe dont la stimulation n'est ni consciente ni reconnaissable par une autre perception de contrôle » (PALEY).

La voie afférente. — La voie centripète prépondérante est représentée par le pneumogastrique, qui assure la sensibilité de la plus grande partie de l'arbre aérien, que ce soit par ses ramifications trachéales, laryngées, pharyngées, bronchiques ou bronchiolaires. C'est également lui qui véhicule la sensibilité tussigène de la plupart des organes sous-diaphragmatiques.

Accessoirement la voie afférente est constituée par le nerf trijumeau qui assure la sensibilité de la muqueuse pituitaire, celle de la base de la langue et d'une partie du pharynx l'étant par le glosso-pharyngien. Enfin intercostaux et phrénique véhiculent la sensibilité pleurale.

Les centres. — Ils sont mal connus. On sait qu'ils sont proches des centres respiratoires normaux, qui siègent au niveau de la moitié inférieure du IV[e] ventricule dans l'area cinerea, mais dont ils sont toutefois distincts; ainsi le diphinyl - 1 N - pipéridino - 2 - propane - 1 - ol élève le seuil d'excitabilité du centre de la toux mais n'a aucune action sur les centres respiratoires (POZETTO et TRAMIER), par contre le cardiazol supprime la dépression respiratoire obtenue par l'action du dicodid sans en modifier l'action antitussive (EICHLER et SMIATECK). Cependant nombreux sont les antitussifs agissant au niveau des centres de la toux qui risquent d'avoir une action parallèle sur les centres respiratoires et de provoquer une défaillance respiratoire car les deux centres restent en étroite relation.

Des associations intercentres existent : ainsi le centre de la toux est-il relié au cortex expliquant le mécanisme de la toux volontaire. C'est

elle, par exemple, qui est à l'origine d'un procédé spirographique d'exploration de la fonction respiratoire : le VEST (volume d'air expulsé par la toux pendant la première seconde) fournissant un témoin de la perméabilité des voies respiratoires. Dans une large mesure, la toux, réflexe respiratoire, peut être soumise à la volonté, et bien des tousseurs apprennent à contrôler, voire même à prévenir, leur toux. Il existe également des relations entre les centres de la toux et celui du vomissement situé tout près. Il faut d'ailleurs remarquer que bon nombre de voies centrifuges et centripètes sont communes aux actes de toux et de vomissement.

La voix efférente. — Elle suit le trajet des fibres cérébro-spinales du faisceau pyramidal puis des nerfs rachidiens qui se rendent aux muscles glottiques, respiratoires et abdominaux : ainsi le pneumogastrique qui, par l'intermédiaire des nerfs laryngés et des récurrents, assure la fermeture de la glotte, le phrénique qui déclenche la brusque contraction du diaphragme, les nerfs spinaux et intercostaux.

Les centres de la toux sont, d'autre part, en connexion avec les fibres sympathiques et parasympathiques agissant sur la bronchomotricité et la bronchosécrétion. KLASSEN-MORTON et CURTISS ont mis en évidence, par sa section expérimentale, le rôle important du pneumogastrique sur le réflexe de la toux, le calibre bronchique et l'expulsion des sécrétions bronchiques.

Les effecteurs. — Ils sont représentés, pour ne citer que les principaux, par :

a) *Les muscles releveurs des côtes* (surcostaux, scalènes, intercostaux externes, sterno-cléido-mastoïdiens, grands dentelés, pectoraux et trapèzes) qui redressent la partie antérieure des côtes lors de l'inspiration;

b) *Le diaphragme;*

c) *Les muscles abaisseurs des côtes,* en particulier les intercostaux internes lors de l'expiration;

d) *Les muscles de la sangle abdominale* qui, en se contractant, refoulent les viscères et le diaphragme vers le haut;

e) *Les muscles glottiques;*

f) *La musculature bronchique et bronchiolaire.*

De la synergie étroite de l'ensemble des effecteurs et de leur intégrité dépend l'efficience de la toux.

SÉMÉIOLOGIE DE LA TOUX

L'analyse séméiologique d'une toux doit d'emblée préciser l'ancienneté, l'horaire, la fréquence, l'intensité, le rythme, les circonstances déclenchantes, les signes d'accompagnement, l'évolution de cette toux.

Il est classique de distinguer deux variétés bien distinctes de toux :

— la toux grasse, productive, utile;

— la toux sèche, improductive, nuisible.

La toux utile ou « finaliste » selon l'expression d'AMEUILLE est un mécanisme de défense. C'est elle qui débarrasse l'arbre trachéo-bronchique des poussières, des corps étrangers, de l'hypersécrétion qui n'est qu'une des modalités réactionnelles de l'appareil bronchique à différents processus : irritatifs, inflammatoires, allergiques. Son rôle physiologique est donc de permettre l'expectoration. La bronchoscopie permet de voir les sécrétions des voies aériennes expulsées vers l'extérieur à chaque secousse de toux. Il s'agit donc là d'une toux que l'on peut qualifier de physiologique puisqu'elle a pour résultat d'obtenir un drainage efficace et d'assurer la perméabilité des voies aériennes. Elle doit être respectée et même facilitée.

A côté de cette toux utile, existe la toux d'irritation, toux « non finaliste », fatiguant le malade. A l'origine de ce second type de toux, se trouve une hyperesthésie des zones tussigènes normales ou de nouveaux foyers pathologiques d'incitation tussigène du tractus respiratoire ou extra-pulmonaire. Elle a des conséquences néfastes à différents points de vue; elle aggrave le mauvais état général ou local du malade, source de fatigue, de dyspnée, d'insuffisance ventriculaire droite, elle est traumatisante par ses violentes modifications de pression dans tout le système alvéolaire du poumon, elle aggrave progressivement l'irritation des voies aériennes. Elle est également, par les mouvements respiratoires explosifs qu'elle provoque, agent de dissémination de germes, en particulier tuberculeux soit par voie bronchique, soit interhumaine par les gouttelettes de Pflugge. Enfin, au cours de la coqueluche ou de nombreux catarrhes trachéo-bronchiques, elle est parfois un facteur de dénutrition important lorsqu'elle s'accompagne de vomissements. A l'inverse de la toux utile, on devra s'efforcer de calmer cette forme de toux.

VAN CANEGHEM décrit une toux mixte qu'il appelle « toux de barrage ». A son origine se trouve une irritation de la muqueuse pharyngée provoquée par le passage des sécrétions provenant de l'étage supérieur. Il s'agit donc d'une toux d'irritation mais qui est également finaliste puisqu'elle contribue à l'expulsion de ces sécrétions.

A côté de ce double aspect « finaliste » et « non finaliste » de la toux, d'autres variétés de toux peuvent être individualisées sur le plan séméiologique.

— *Selon le rythme.* La toux quinteuse est une succession d'un certain nombre de secousses de toux. Deux subdivisions peuvent être apportées à cette forme : la toux coqueluchoïde, qui est semblable à la quinte de la coqueluche, et la toux moniliforme, qui réalise des secousses respiratoires égales, séparées par des intervalles réguliers.

— *Selon le timbre.* On peut distinguer les toux éteintes, les toux rauques, les toux bitonales, les toux aboyantes ou férines.

— *Selon l'intensité.* TARNEAUD décrit le toussotement comme un « bruit parasite ».

Enfin, nous parlerons ici de ce que RIENZO appelle la « toux locale », par opposition à la toux générale qui met en jeu l'arc réflexe. Elle a pour expression le rétrécissement localisé d'une bronche et serait due à un réflexe

court. Le rétrécissement spasmodique s'observe, au cours d'interventions par exemple, lors de l'irritation de la muqueuse bronchique. Pour certains auteurs, dont MILLER, il s'agit d'un équivalent localisé de la toux.

ÉTIOLOGIE DE LA TOUX

Les étiologies de la toux sont multiples. Les stimulations les plus variées, directes sur l'arbre respiratoire ou à distance, peuvent déclencher le réflexe. A l'origine, il y a toujours une irritation des zones sensibles. Parfois, la toux a des caractères suffisamment particuliers pour faire évoquer le diagnostic.

Les toux d'origine O. R. L. — Ce sont, en général, des toux d'irritation.

a) *Les toux à point de départ laryngé :*

Dans la laryngite aiguë, la toux est d'abord sèche, spasmodique, nocturne, puis elle devient franche, expulsive, à la période catarrhale.

Dans la laryngite chronique, la toux est secondaire à l'irritation provoquée par les mucosités ou par le bord libre irrégulier d'une corde. Il en est de même pour les tumeurs bénignes ou malignes des cordes. Enfin, l'arthralgie crico-arythénoïdienne se traduit par la sensation de corps étranger et se voit chez les sujets demandant de longs, importants et répétés efforts à leur larynx, comme par exemple, les chanteurs. Le toussotement qui en résulte a pour but d'éclaircir la voix.

b) *Les toux à point de départ pharyngé :*

On sait que la paroi postérieure du pharynx est une zone réflexogène particulièrement sensible, et donc toute inflammation des formations lymphoïdes peut déclencher la secousse de toux (toux adénoïdienne). TARNEAUD a attiré l'attention sur la pharyngite latérale. Il s'agit d'une altération de la muqueuse présentant un aspect rouge et feutré et dont le signe le plus important est la toux. Enfin, certaines toux rebelles sont attribuées par quelques auteurs (SCHUBERT) à la présence d'une grosse luette.

c) *Les toux à point de départ nasal ou sinusien.*

La toux d'origine nasale est souvent moins fréquente que l'éternuement, mode de réaction principal de la muqueuse pituitaire à son irritation.

Les sinusites chroniques provoquent des coulées de sécrétion qui peuvent être à l'origine de bronchites. Ces sinusites chroniques s'accompagnent fréquemment d'une petite toux rebelle et tenace. C'est à leur sujet que VAN CANEGHEM a décrit la toux dite de « barrage ».

d) *Les toux à point de départ auriculaire.*

L'irritation du conduit auditif, l'extraction d'un bouchon de cire ou la présence d'un corps étranger sont susceptibles de déclencher un accès de toux.

Les toux d'origine bronchique. — Dans les bronchites chroniques il s'agit « d'une toux hivernale à prédominance matinale, déclenchée par une irritation bronchique, les changements de position, les variations de température, persistant depuis au moins cinq ans, productive, accompagnée ou non de dypsnée d'effort » (P. SADOUL).

Nous insisterons moins sur la toux des dilatations bronchiques que sur celle des tumeurs bronchiques, où elle n'a d'autre caractère particulier que d'être tenace et rebelle aux thérapeutiques et qui peut constituer un des meilleurs signes de début de cancer bronchique (BARRIETY et CHOUBRAC).

Enfin, c'est l'apparition d'une toux nocturne et incessante chez un malade déjà dyspnéique et cyanosé qui fera penser à l'œdème subaigu du poumon.

Toutes les pneumopathies aigues ou chroniques peuvent être responsables de toux, mais par un processus indirect car le parenchyme pulmonaire est dépourvu de zones réflexogènes (pneumonies, bronchopneumonies, tuberculose, mycoses pulmonaires, pneumoconioses).

Les toux d'origine pleurale. — La piqûre de la plèvre provoque la toux qui est un symptôme habituel des pleurésies, pleurites, adhérences pleurales dont la section entraîne la disparition des mouvements de toux (RIST). La toux est sèche, douloureuse, déclenchée typiquement par les changements de position.

La toux d'origine médiastinale. — Elle est sèche, quinteuse, coqueluchoïde, parfois bitonale. On la rencontre lors des médiastinites, péricardites, anévrismes de la crosse de l'aorte, adénopathies trachéo-bronchiques, hodgkiniennes, néoplasiques. La toux de décubitus du cardiaque est dyspnéique, expectorante, durable, apparaissant de préférence le soir et la nuit, parfois le matin (asthme cardiaque, toux des états de stase pulmonaire). Elle aggrave l'état cardiaque du malade et relève à la fois d'une mauvaise circulation sanguine et d'une ventilation pulmonaire déficiente.

Les toux d'origine sous-diaphragmatique. — Elles sont plus fréquentes qu'on ne le pense généralement et souvent difficiles à rattacher à leurs causes dont la découverte exigera toujours un examen approfondi et minutieux, qu'il s'agisse de toux hépatique (abcès, kystes hydatiques, lithiase biliaire), de la toux intestinale, vermineuse des enfants, ou de la toux stomacale de la stase alimentaire. Récemment, DEBRAY et HARDOUIN ont insisté sur la toux, signe de hernie gastrique de l'hiatus œsophagien. Elle apparaît surtout en decubitus, c'est une toux nocturne réveillant le malade, spasmodique, quinteuse, parfois cyanosante, souvent suivie d'expectoration, souvent accompagnée d'oppression laryngée.

La toux de l'enfant. — Elle mérite une place à part tant est fréquent ce symptôme respiratoire au cours des premières années. Le plus souvent l'enfant présente une toux sèche, d'irritation en rapport avec un petit rhume banal mais « tout peut s'arrêter là — tout peut aussi commencer par là » (TORTOLIN).

a) *La rougeole* commence en effet par un catarrhe oculo-nasal, un catarrhe laryngo-trachéo-bronchique et une toux fréquente, sèche, pénible,

rauque, classique toux férine. Il faut examiner la face interne des joues, le pourtour du canal de Stenon à la recherche du signe de Koplick, qui apparaît en moyenne douze heures après le catarrhe.

La toux disparaît au bout de quatre à six jours après s'être renforcée le temps de l'éruption. La persistance de la toux doit faire redouter la broncho-pneumonie à foyers disséminés, la pneumonie pseudo-lobaire ou les laryngites tardives.

b) *La laryngite striduleuse* avec typiquement son association toux rauque - voix claire, ses grandes crises nocturnes que caractérisent le tirage, la gêne respiratoire, la pâleur, l'agitation, leurs fins brutales, débute, elle aussi, par un rhume banal et la toux sèche. Si les récidives sont fréquentes, l'enfant est un adénoïdien, il faut alors poser l'indication opératoire. La laryngite striduleuse devra être différenciée de la laryngite œdémateuse, qui au départ présente le même tableau mais dont la crise ne cède pas, qui survient par épidémies saisonnières et nécessite la laryngoscopie et le transfert en milieu hospitalier.

c) *La diphtérie laryngée ou croup* qui s'observe surtout de deux à sept ans est marquée dans sa phase dysphonique par l'installation successive de toux et de voie rauque, puis de toux rauque et voix éteinte, association caractéristique du croup, enfin de toux et voix éteinte précédant la phase dyspnéique.

d) *Au cours des bronchites* la toux est sèche, pénible, coqueluchoïde. Elle est le signe le plus important et s'accompagne des signes physiques et généraux habituels aux bronchites.

e) *La coqueluche* touche surtout l'enfant de deux à cinq ans, débutant comme un banal catarrhe respiratoire avec coryza et toux sèche, tenace et sans fatigue, qui devient de plus en plus fréquente, spasmodique, nocturne, cyanosante, émétisante. La quinte ne devient caractéristique que vers le 15e, 20e jour, les quintes asphyxiantes ou syncopales sont fréquentes chez le nourrisson. Puis vient la phase de déclin pendant laquelle apparaît une toux grasse entre les quintes. La convalescence est lente, souvent persiste un « tic coquelucheux ». Parfois la toux quinteuse réapparaît « rappel de coqueluche » lors d'une rhino-pharyngite banale.

f) *Les pneumopathies virales* représentent pour Evans 90 % des maladies respiratoires de l'enfant. La toux est au début sèche puis devient peu à peu grasse. Elle persiste souvent longtemps après guérison.

g) *Les broncho-pneumonies* sont encore redoutables malgré les antibiotiques. La toux y est particulièrement épuisante, souvent moniliforme.

h) *La présence de corps étrangers* intrabronchiques est une cause relativement fréquente de toux chez l'enfant. Il s'agit le plus souvent d'une quinte initiale très violente suivie d'une période de calme correspondant à la fixation du corps étranger. Ce n'est que quelques jours plus tard qu'apparaissent des secousses de toux incessantes.

Les toux psychogènes. — Pour de Souza, la toux serait la première manifestation respiratoire des psychosomatiques. Fechinel, dans son étude

psychopathologique de la toux donne à la toux psychogène la signification d'une « décharge apaisante à une tension permanente ». WILSON a fait l'analyse d'un symptôme de conversion hystérique simulant la toux. Enfin, nous ne ferons que citer la toux neurotonique que l'on rencontre fréquemment surtout chez les basedowiens, la toux aboyante de la puberté, tic respiratoire.

Les toux allergiques englobent un domaine aussi vaste que l'allergie elle-même. Nous ne citerons à titre d'exemple que l'asthme bronchique allergique, les verminoses, l'histaminémie.

LES COMPLICATIONS DE LA TOUX

Des complications sérieuses peuvent parfois avoir pour origine la toux, ce symptôme banal et fréquent. Disons tout de suite que, d'une façon générale, elle est par sa répétition facteur de nervosité, d'insomnie et d'épuisement. GEIGEL calcule que l'énergie dépensée au cours d'une expiration forcée correspond à 1,5 joule, et qu'une toux chronique, à raison d'une secousse par minute, pendant 24 heures, correspondrait à un minimum de 3 100 calories. Or, l'on sait, à titre de comparaison, que la ration alimentaire moyenne doit apporter à l'homme bien portant à peu près 2 500 calories par 24 heures.

Les complications d'ordre mécanique. — Le souffle béchique est, en effet, un facteur de dypsnée par sa répétition et l'augmentation de la pression intrathoracique qu'elle détermine. Notamment, LENEGRE et MAURICE ont pu mesurer par cathétérisme une hyperpression sanguine dans les cavités droites. Ainsi l'augmentation de la pression dans la circulation pulmonaire au cours des secousses de toux répétées peut détruire un équilibre circulatoire et ventriculaire droit précaire en cas de cœur pulmonaire chronique.

L'intensité de l'effort musculaire lors d'un accès de toux peut provoquer une fracture de côte en dehors de toute affection pathologique de l'os (MITCHELL, RANDI et DENINI) (WYNN et WILLIAMS).

Incontinence urinaire, prolapsus, hernies inguinales sont parfois observés, de même que des épistaxis, des hémorragies sous-conjonctivales et parfois des hémorragies méningées.

La toux peut être responsable de la rupture d'une bulle superficielle à l'origine d'un pneumothorax spontané ou d'un emphysème pulmonaire (RAMOS).

Enfin, au cours de la coqueluche il n'est pas rare d'observer une ulcération du frein de la langue.

Complications d'ordre digestif. — La toux peut entraîner une importante dénutrition lorsqu'elle s'accompagne de vomissements. Cette toux émétisante se rencontre particulièrement souvent au cours de la coqueluche de l'enfant en bas âge.

Complications d'ordre nerveux. — La toux peut en effet s'accompagner de troubles de la conscience, qu'il s'agisse d'une banale toux obnubilante, soit même de l'ictus laryngé ou cough syncope. HAMILTON, WOODBURY et HARPER ont mis en évidence le parallélisme de la pression intrathoracique et les variations tensionnelles au niveau de la circulation cérébrale pendant les secousses de toux. PHILIPZER et SCHRAPPE attribuent la genèse des syncopes par toux à ces modifications hémodynamiques (hypertension cérébrale suivie d'une brutale hypotension). Pour KERR et DERBES ce syndrome de cough syncope s'observe avec prédilection chez les sujets pléthoriques après une violente quinte de toux sèche.

TRAITEMENT DE LA TOUX

Tout d'abord deux principes importants quant au traitement de la toux doivent être mis en relief :

Il faut respecter et au besoin faciliter une toux productive.

Il faut calmer voire supprimer une toux improductive.

C'est donc au stade du traitement que la distinction en toux « finaliste » et « non finaliste » d'AMEUILLE prend toute sa valeur. En effet le but physiologique de la toux est l'expectoration. Son rôle est l'expulsion hors des voies aériennes des sécrétions bronchiques et des corps étrangers. On conçoit donc bien qu'il serait néfaste et dangereux de vouloir en toutes occasions et par tous les moyens inhiber la toux et supprimer ainsi son aboutissant normal, le crachat. Si la toux productive doit être en principe respectée, il ne faut pas toutefois qu'elle dépasse son but. Parfois ses effets néfastes sont plus importants que ses effets bénéfiques, l'expectoration ne doit pas être obtenue au prix d'une toux épuisante et dangereuse. En présence d'un cœur pulmonaire chronique associé à une suppuration bronchique, il ne saurait être question de supprimer la toux qui assure la liberté de la fonction respiratoire, ni de laisser le malade s'exténuer en quintes risquant de détruire un fragile équilibre circulatoire et ventriculaire droit. Il faut donc atténuer la toux, tout en améliorant son efficacité. « La toux qui facilite le drainage d'une suppuration broncho-pulmonaire doit être respectée, la toux du malade chronique qui ne ramène qu'une expectoration minime doit être éduquée » (BOISSIER).

La toux improductive n'est que l'expression d'une souffrance organique, manifestation de nombreuses affections aussi bien respiratoires qu'extra-respiratoires. C'est une toux irritante gênant le malade, aux conséquences néfastes. Elle doit être calmée.

Le premier traitement doit être avant tout étiologique. Il faut tenter une prophylaxie de la toux par la suppression des causes d'irritations : humidité, poussières diverses, vapeurs industrielles, fumée de tabac. « Il ne saurait être question de soigner la toux d'un fumeur qui ne veut pas cesser de fumer » (PALEY). Il faut toujours rechercher toutes les causes possibles génératrices de toux qu'elles soient relatives à l'arbre respiratoire ou étrangères à la sphère aérienne. Dans certains cas il est utile de

demander une série d'examens approfondis : exploration de tout le système oto-rhino-laryngologique à la recherche d'une inflammation même limitée; examen bronchoscopique, contrôle radiologique pulmonaire et de toute façon un examen somatique s'impose. Parfois on a la chance de localiser la zone tussigène dont l'irritation entraîne une toux tenace permettant de mettre en œuvre la thérapeutique adaptée aux circonstances locales. « Dans la grande majorité des cas l'origine infectieuse de la lésion causale implique la prescription des sulfamides ou des antibiotiques » (Bouvier - Thenot - Passeron).

Le traitement étiologique n'est pas toujours suffisant, il faut alors avoir recours au traitement symptomatique. Celui-ci serait cependant un non-sens si l'étiologie était négligée et non traitée.

Le traitement externe peut quelquefois suffire en particulier dans les toux rhino-pharyngées ou laryngées :

— compresses chaudes et humides sur le larynx;
— inhalation de vapeurs d'eau ou de balsamiques;
— aérosols de novocaïne à 1 %.

Nous mentionnerons ici certaines thérapeutiques locales qui n'ont que de très rares indications :

— infiltration anesthésique des nerfs laryngés supérieurs (Debain);
— infiltration stellaire;
— procaïnisation des cordes vocales.

Le plus souvent on a recours aux antitussifs proprement dits. Gordonoff distingue les antitussifs narcotiques et les antitussifs non narcotiques. Les premiers, dérivent tous de l'opium, ont, outre la propriété de calmer la toux, l'inconvénient des opiacés de déprimer le système nerveux central, en particulier le centre respiratoire. Les seconds sont nombreux et se rattachent à des séries chimiques très diverses.

Les béchiques, s'ils ne peuvent agir sur la voie centrifuge de l'arc réflexe qui est essentielle à la fonction musculaire respiratoire, agissent par contre soit sur les centres, soit sur la voie centripète et les zones réflexogènes. Nous classerons donc avec Boissier les antitussifs en béchiques à action centrale et béchiques à action périphérique, même si leur action n'est pas toujours aussi élective.

Les antitussifs centraux agissent sur la toux par dépression des centres.

a) *Les opiacés.* Ils ont de nombreux inconvénients. Outre que leur action dépressive intéresse également les centres respiratoires, ils sont responsables de ballonnement abdominal, d'inhibition du péristaltisme intestinal, de somnolence, de sécheresse des muqueuses. Enfin le risque d'accoutumance et d'assuétude n'est pas négligeable. Ils sont contre-indiqués chez les grands insuffisants respiratoires et chez les enfants âgés de moins de cinq ans. « Ces médications ont de graves inconvénients qui surpassent en général leurs avantages et qui devraient inciter à se montrer très prudent dans leur emploi » (Rist).

L'opium sous forme d'extrait, de sirop diacode ou thébaïque, de poudre de Dover n'est plus guère employé.

La morphine a une action antitussive indéniable, mais ses indications sont exceptionnelles à cause entre autres du danger de toxicomanie qu'elle engendre et de la diminution de la sensibillité du centre respiratoire au CO_2 qu'elle provoque (Barlow). On la réservera aux toux rebelles des cancers bronchiques à un stade avancé, ou encore aux toux s'accompagnant d'hémoptysies importantes.

La codéine est très active. Elle ne détermine pas d'accoutumance et elle a une action dépressive sur le centre respiratoire quatre fois moins active que celle de la morphine. Elle n'est cependant pas le médicament idéal car elle est responsable de somnolence, nausées, constipation et de démangeaisons.

Le chlorhydrate d'éthyle-morphine ou codéthyline est un bon sédatif de la toux. Son action dépressive est moins marquée que celle de la morphine. Elle est responsable d'une certaine bradypnée.

En fait, actuellement, sont surtout employées :

— La pholcodine, qui constitue un médicament de choix puisqu'elle est plus puissante que la codéine et n'est ni toxicomanogène, ni dépressive respiratoire, ni constipante. On l'emploie à la dose de 0,03 g à 0,10 g par 24 heures surtout dans les toux sèches d'irritation;

— La noscapine, qui est dénuée d'effets narcotiques mais possède un effet sédatif de la toux environ 50 % plus puissant que celui de la codéine (Peeters), stimule le centre respiratoire (Konzett et Rothlin). Elle a un effet broncho-dilatateur mais une petite action dépressive sur le centre cardio-vasculaire. On l'emploie surtout dans les toux productives, car, à côté de son action sédative, elle a une action expectorante et stimule la production du mucus bronchique. Phénomène qui correspond à la défense physiologique de l'organisme envers les particules nocives accumulées dans les bronches.

b) *Les neuroleptiques* sont des dérivés de la phénothiazine. Ils ont une grande action antitussive, plus en rapport avec leur action dépressive générale qu'avec leurs propriétés antihistaminiques. Les principaux sont la prométhazine, l'alimémazine, l'exomémazine, le diméthoxanate, le bromure de triméthyl.

Les antitussifs périphériques.

a) *Les antitussiques périphériques naturels* sont des alcaloïdes : papavérine, belladone, teinture de drosera, aconit. Ils sont très efficaces, mais à doses utiles ils ne sont pas dépourvus d'inconvénients, ainsi les fourmillements de la muqueuse buccale, le gonflement de la langue et des lèvres sont-ils les premiers signes de surdosage de l'aconit que l'on utilise surtout dans l'enrouement.

b) *Les antitussiques périphériques synthétiques* sont nombreux et s'enrichissent régulièrement de nouveaux calmants dont on a essayé de

faire disparaître les effets parallèles fâcheux propres aux substances naturelles. Nous citerons le classique bromoforme, le ditubutyl-naphtalène-sulfonate de sodium, l'aéthone, les dérivés azylcyclopentane carboxylique d'alcools aminés, l'orthoformiate d'éthyle ou éther de Kay.

Les expectorants. — Conjointement aux antitussifs proprement dits, centraux et périphériques, il convient de considérer les médicaments expectorants. Ils sont le plus souvent associés à la prescription des béchiques. On peut les classer en trois groupes :

a) *Les excitants de la contractilité bronchique* qui ne sont plus très utilisés : sirop de Desessartz, teinture d'ipéca et dérivés de l'antimoine sont également, à fortes doses, vomitifs; aussi faut-il les prescrire loin des repas;

b) *Les expectorants sécrétolythiques* ou fluidifiants des sécrétions bronchiques sont innombrables : benzoate de sodium, sels ammoniacaux, térébenthine, ozothines, terpène, iodures de sodium et de potassium, teinture de Scille. Parmi ceux-ci on peut ranger les mucolytiques (extrana - α chymotrypsine - mucomyst);

c) *Les excito-sécréteurs* sont plus récents (codammonyl).

Soulignons de nouveau que le traitement général est très important non seulement pour le symptôme de la toux mais aussi pour la maladie en cause (Roth). Les balsamiques (eucalyptus, hysope, dérivés pipéniques) sont excellents, les sédatifs centraux (phénobarbital) donnent souvent de bons résultats dans les toux quinteuses, les antihistaminiques peuvent être très utiles au cours des phénomènes allergiques. Les cures climatiques et hydrothérapiques, les séances de kinésithérapie seront parfois prescrites avec bonheur. Enfin, il ne faudrait pas non plus sous-estimer la valeur des adoucissants, des pâtes pectorales agissant par leur action sialalogue, des mucilages et des préparations sucrées souvent fort utiles par leur action adjuvante.

TOUX EXPÉRIMENTALE

De nombreuses méthodes expérimentales ont été proposées dans le but de provoquer chez l'animal des secousses semblables à celles de la toux. Elles permettent l'étude, après administration de la drogue, des propriétés antitussives qualitatives et quantitatives de celle-ci. La toux expérimentale se heurte à un certain nombre de difficultés. « Le problème de la mise en évidence, chez l'animal, d'une action antitussive n'a pas encore reçu de solution entièrement satisfaisante » (Boissier). Le même auteur donne quatre raisons d'être à ces difficultés :

a) *Le choix de l'animal.* Beaucoup d'animaux ne toussent pas et ceux qui toussent sont soit difficilement utilisables en laboratoire (cheval, vache), soit répondent de façon très individuelle. Les animaux les plus utilisés sont le rat, le cobaye, le chien, le chat et le lapin;

b) *Le choix de l'anesthésique.* Il ne doit pas avoir d'action synergique avec l'antitussif étudié et ne doit pas trop déprimer les centres respiratoires

de la toux. Le nébubarbital sodique est le plus employé. Pour éviter les interférences dues aux anesthésiques, certains auteurs ont recours à la décérébration de l'animal, ainsi LEMEIGNAN, STREICHENBERGER et LECHAT, l'inconvénient est alors de se trouver devant une préparation hyper-réflective. SCHRŒDER et avec lui SAVINI et PARIENTE estiment que l'expérimentation doit être faite sur l'animal conscient, mais la seule technique possible de stimulation tussigène est alors l'emploi d'aérosols irritants;

c) *Le choix de la substance de référence,* qui doit avoir une action antitussive la plus élective possible et dont le mécanisme physiologique antitussif doit être comparable à celui de la drogue étudiée;

d) *Le choix du stimulus.* On peut avoir recours à des stimuli mécaniques, chimiques, le premier ayant l'avantage d'être simple mais non dosable, le second pouvant être dosé, ou encore électrique par excitation des nerfs centripètes.

Les techniques les plus courantes de la production expérimentale du réflexe tussigène sont :

a) *Par excitation mécanique,* celle de ERNST qui le premier, en 1939, a décrit un procédé expérimental : incision du 3e espace intercostal d'un chat, perforation de la plèvre pariétale avec une canule mousse, puis injection intrapleurale d'une solution iodo-iodurée à 3 % d'iode et à 6 % de potassium créant ainsi une pneumopathie aiguë qui sensibilise l'animal. Il suffit ensuite de toucher la trachée avec la pointe d'un bistouri pour déclencher des secousses de toux.

La technique de KASE qui excite la bifurcation trachéale du chien avec des soies de porc;

b) *Par excitation chimique.*

EICHLER et SMIATECK, DE VLESSCHOUVER : inhalation sulfurique au moyen d'un masque.

WINTER et FLATAKER, HOGLUND et MICHAELSON : inhalation d'aérosols d'ammoniaque.

KROEPFLI : insufflation trachéale, chez le chat, de poudre de savon.

CHABRIER, GUIDICELLI et THUILLIER, GROSS : injection de lobeline.

La toux expérimentale a été étudiée chez l'homme par inhalation d'acide citrique (BICKERMANN et BARACH);

c) *Par excitation électrique.*

SCHRŒDER : excitation électrique du pneumogastrique cervical du chien.

DOMENJOZ : excitation du nerf laryngé supérieur du chat.

STEFKO et BENSON : excitation électrique de la muqueuse trachéale du chien non anesthésié.

GROSS : excitation faradique de la plèvre viscérale.

« Les méthodes traditionnelles utilisées pour l'étude clinique de l'action des antitussifs sont grevées de causes d'erreur dont plusieurs jouent dans le même sens : celui d'une majoration de l'action antitussive » (TIFFENEAU).

Aussi cet auteur préconise-t-il entre autres un certain nombre de précautions pour éviter ces causes d'erreurs :

a) *Etablir un critère sûr,* éliminant l'imprécision de la mesure du degré de la toux en premier lieu, puis de la régression de la toux;

b) *Elimination des « facteurs parasites »* tels que : interprétation personnelle, patient influencé, variations des facteurs atmosphériques et des processus pathologiques tussigènes.

Après ce rappel de la physiologie et de la physiopathologie de la toux, ainsi que de son traitement et de ses principales méthodes de reproduction expérimentale, la deuxième partie de ce travail sera consacrée à l'étude, portant sur 50 observations, d'un nouvel antitussif : le 1.023 M. D.

UN NOUVEL ANTITUSSIF : LE 1 023 M. D.

Le 1.023 M. D. est l'association de :

un antitussif : la noscapine;
un antihistaminique : la cinnarizine.

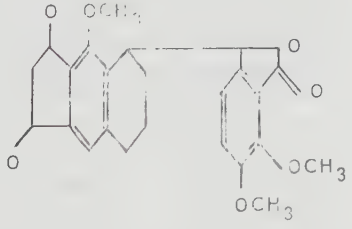
Il se présente sous forme de gélules répondant à la formule suivante :

Noscapine (chlorhydrate de). . . . . 0,030 g
Cinnarizine . . . . . 0,015 g
q. s. p. une gélule.

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES DU 1.023 M. D.

Le chlorhydrate de noscapine (ou chlorhydrate de narcotine). — C'est un alcaloïde de l'opium qui se présente sous forme de cristaux incolores, sans saveur, fondant à 176 °C, peu soluble dans l'alcool, l'eau bouillante, le chloroforme bouillant, soluble dans 22 parties de benzène, 170 d'éther et 300 d'alcool amylique.

C'est un benzoyl - tétra - hydro - isoquinoline correspondant à la formule



Il possède le gros avantage de ne pas entraîner de phénomènes d'accoutumance et de dépendance quoique appartenant aux dérivés de l'opium à caractère isoquinolique. Non seulement il possède des propriétés analgésiques mais encore il excite le centre bulbaire de la respiration. Il a un effet constipant.

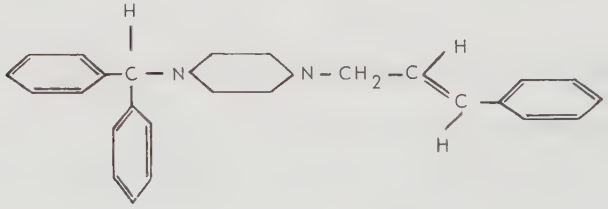
Du point de vue antitussège, KONZETT et ROTHLIN, avec des doses allant de 0,1 à 1 mg/kg ont montré que le chlorhydrate de narcotine inhibe les réflexes de toux provoqués par stimulation mécanique de la muqueuse trachéo-bronchique du chat. PLISNIER, reprenant la méthode de DOMENJOZ, constate que l'action antitussigène du chlorhydrate de narcotine chez le chat nembutalisé par rapport à celle du phosphate de codéine est de 50 % supérieure.

Contrairement au phosphate de codéine qui à la dose de 1 mg/kg provoque un bronchospasme prolongé, s'accompagnant souvent d'une chute de tension prolongée, la narcotine et ses sels entraînent une vasodilatation importante pendant une longue période. Ainsi le chlorhydrate de narcotine possède-t-il la propriété d'accroître la capacité respiratoire du chien chloralosé (LA BARRE et PLISNIER).

Enfin la toxicité de la narcotine base, par voie intraveineuse, est de 75 mg/kg (dose léthale) chez le cobaye alors que celle de la codéine base est de 106 mg/kg (dose léthale).

La cinnarizine. — Elle se présente comme une poudre blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le benzène, le chloroforme, moins bien dans l'éther, l'éthanol.

C'est une amine tertiaire, la N Benzhydryl - N′ - cinnamyl - pipérazine correspondant à la formule :



Elle possède une action antihistaminique puissante, rapide et durable. Deux heures après avoir reçu par voie orale des doses de cinnarizine allant de 5 à 32 mg/kg, plusieurs groupes de cobayes sont exposés à un aérosol d'histamine, suivant la technique d'Halpern, propre à déclencher une crise d'asthme expérimentale. Deux heures après on constate une protection antihistaminique totale des animaux d'expérience. L'action de la cinnarizine est durable puisqu'une dose unique de 40 mg/kg protège 8 animaux sur 10 pendant 48 heures.

Elle possède des propriétés anti-inflammatoires. Ainsi injectée préventivement chez le rat, elle diminue de manière significative l'œdème inflammatoire de la patte provoquée par l'injection d'une solution aqueuse de formaldéhyde dans le muscle plantaire.

Elle est dépourvue d'action sur le système nerveux central. Il n'y a pas de modification du comportement, de la mobilité spontanée, du réflexe de redressement, du réflexe de lèchement, de l'épreuve de rotation ni de celle de la nage pour des doses allant de 5 à 160 mg/kg.

Il n'existe aucune potentialisation des effets du pentobarbital, la cinnarizine n'est pas un hypnotique même à des doses très élevées, dépassant de cent fois la dose antihistaminique réellement efficace, aucun effet sédatif ne se manifeste chez les animaux de laboratoire.

La cinnarizine est sans action sur la respiration, la tension artérielle, le transit gastro-intestinal et le diamètre pupillaire; elle n'exerce donc aucune activité atropinique, ou autre, sur les fonctions végétatives de l'organisme.

Enfin la cinnarizine possède une toxicité pratiquement nulle. La toxicité aiguë est supérieure à 1 g par kg de poids corporel et l'étude de la toxicité chronique chez le rat albinos n'a pas montré de modifications notables de la courbe de poids.

TECHNIQUE D'EXPÉRIMENTATION

Le 1.023 M. D. a été prescrit à 50 malades par voie orale, sous forme de gélules, à la dose journalière moyenne de 3 gélules, exceptionnellement de 4 à 6 gélules.

46 malades, *soit 92 %* ont reçu 3 gélules par jour;
2 malades, *soit 4 %* ont reçu 4 gélules par jour;
2 malades, *soit 4 %* ont reçu 6 gélules par jour.

Ces doses ont été réparties en 3 prises égales dans la journée, soit 1 gélule matin, midi et soir, ou 2 gélules aux mêmes moments quand la dose quotidienne fut portée à 6 gélules. Pour les 2 malades qui ont reçu 4 gélules, la dose fut de 1 gélule le matin et à midi, et de 2 gélules le soir.

La durée du traitement a été en moyenne d'un mois.

1 malade a reçu 3 gélules journalières pendant 3 mois, *soit 4 %;*
5 malades, pendant 2 mois, *soit 10 %;*
1 malade, pendant 45 jours, *soit 4 %;*
28 malades, pendant 1 mois, *soit 56 %;*
10 malades, pendant 20 jours, *soit 20 %;*
3 malades, pendant 10 jours, *soit 6 %.*

OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation n° 1.

M. Her.... Georges, 32 ans, employé de magasin.

Entre dans le service le 27 février 1967 pour état de mal asthmatique. Asthme ancien à crises fréquentes (2 fois par mois environ).

Dyspnée expiratoire sifflante, toux sèche incessante.

Ronflants et sibilants dans les 2 champs pulmonaires.

Pouls rapide à 110.

Electrocardiogramme normal.

T. A. = 14/8.

Hyperclarté des 2 poumons sur le cliché.

Outre le traitement classique de cet état d'asthme, le malade reçoit, du 27 février 1967 au 28 mars 1967, 3 gélules de 1.023 M. D. par jour, en 3 prises de 1 gélule matin, midi et soir, soit 90 gélules en 30 jours.

La tolérance a été excellente, tant sur le plan digestif qu'hépatique et rénal.

La formule sanguine ne s'est pas modifiée.

Numération globulaire

27-2-67	GR = 4 830 000
	GB = 7 000
27-3-67	GR = 4 900 000
	GB = 7 000

Mac Lagan

27-2-67	4 UV
27-3-67	4 UV

Hématies/minute

27-2-67	3 600
27-3-67	3 400

Diurèse

1 1 600

Résultat :

Action rapide et nette sur la toux, qui a disparu en 48 h, alors qu'elle était particulièrement intense, fatiguant le malade.

L'état de mal ne s'est amélioré qu'au 12e jour.

Excellent résultat.

Observation n° 2.

M. Mek.... Kaddour, Algérien, 23 ans.

Tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire droite, confirmée bactériologiquement.

Toux grasse, aggravée par le tabac.

Traitement antibiotique spécifique classique.

Du 13 mars 1967 au 14 avril 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour, en 3 prises de 1 gélule matin, midi et soir, soit 96 gélules.

La tolérance a été parfaite. Aucun trouble digestif.

Diurèse normale.

Pas de signes nerveux, céphalées en particulier.

Pas d'insomnies.

Numération globulaire

13-3-67	GR = 4 600 000
	GB = 6 800
14-4-67	GR = 4 800 000
	GB = 6 900

Urée

13-3-67	0,25
14-4-67	0,25

Mac Lagan

13-3-67	6 UV
14-4-67	6 UV

Aucune action particulière sur le sang, l'urée, le foie.

Résultat :

Excellent et très rapide (en 48 h).

Disparition totale de la toux.

Observation n° 3.

M. Fou.... Emile, garçon de courses, 39 ans.

Bronchite sévère avec rhinite.
Fragilité du tractus respiratoire depuis l'enfance.
Pas d'asthme.
Bronchus et sibilants disséminés.
Légère dyspnée.
Transparence pulmonaire normale.
La toux est particulièrement intense, constante, improductive.

Le malade reçoit du 13 mai au 2 juin 1967 3 gélules de 1.023 M. D. par jour, en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit 60 gélules en 20 jours.

La tolérance est excellente.
Aucun trouble digestif.
Aucun trouble nerveux : vertiges, céphalées.
Diurèse normale constamment.
Urines normales.
Urée : 0,25 avant et après traitement.
Aucune action sur la formule sanguine.

12-5-67	GR =	4 060 000
	GB =	6 900
30-6-67	GR =	3 980 000
	GB =	9 400

Résultat :

Très bon.
Nette diminution de la toux après 4 jours de traitement.
Persistance d'une toux matutinale, d'ailleurs discrète.

Observation n° 4.

M. Rob...., 69 ans.

Cancer anaplasique à petites cellules de la bronche supérieure gauche avec adénopathies médiastinales supérieures gauches et troubles de ventilation du lobe supérieur.

Radiothérapie : 5 000 R à la tumeur, avec très bon résultat clinique, radiologique et bronchoscopique.

Mais, apparition récente en fin de traitement par les rayons X d'une toux quinteuse, pénible, entraînant cyanose, suffocation et insomnie.

Du 12 mai au 5 juin 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour, en 3 prises de 1 gélule matin, midi et soir, soit 30 gélules en 10 jours.

Tolérance : très bonne.
Aucun trouble digestif.
Diurèse normale.
Aucun signe nerveux.
Pas d'action sur les séries rouge et blanche du sang.

25-4-67	GR =	4 240 000
	GB =	6 600
12-5-67	GR =	4 340 000
	GB =	6 000
5-6-67	GR =	4 600 000
	GB =	6 000

Très nette amélioration de la toux, qui diminue en 2 jours d'intensité et de fréquence, n'entraînant plus de crises de suffocation.

Tousse encore le matin.

Très bon résultat.

Observation n° 5.

M. Tch.... Serge, 65 ans, bottier.

Bronchite chronique avec emphysème chez un ancien tuberculeux dont les lésions diffuses sont insuffisamment stabilisées.

Bacilloscopies positives par intermittence.

Dyspnée, bronchorrhée, et surtout toux importante, quinteuse et pénible.

Ronchus et sibilants à l'auscultation.

Sclérose péribilaire, nodules polymorphes de densité variable dans les 2 champs pulmonaires.

Insuffisance respiratoire de l'ordre de 50 % environ de type obstructif.

Traitement antibiotique banal et A. C. T. H.

En outre, du 12 mai au 1er juin 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 60 gélules.

La tolérance a été très bonne.

Aucun trouble digestif ou nerveux.

Bonne diurèse.

Urée à 0,35 g avant et après traitement.

Aucune action nocive sur les éléments sanguins.

12-5-67	GR =	5 140 000
	GB =	7 400
2-6-67	GR =	4 910 000
	GB =	7 200

La toux est très rapidement influencée dès le 3e jour et disparaît totalement au 6e jour.

Excellent résultat.

Observation n° 6.

M. Cch.... Henri, 60 ans, ouvrier.

Tuberculose pulmonaire droite stabilisée depuis 1956.
Bronchite chronique avec emphysème.
Ronchus et sibilants à l'auscultation.
Insuffisance fonctionnelle respiratoire de 40 % environ, de type obstructif.
Nodules calcifiés au sommet droit.
Toux incessante, rebelle aux antitussifs habituels, avec expectoration muqueuse et épaisse.
Antibiotiques et A. C. T. H.

Du 30 avril au 20 mai 1967, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 63 gélules.

Très bonne tolérance, tant sur le plan digestif que nerveux.
Bonne diurèse quotidienne.
Urée non modifiée à 1 mois d'intervalle (0,35 g).
Aucune modification sangine.

30-4-67	GR =	4 600 000
	GB =	6 200
12-5-67	GR =	4 800 000
	GB =	7 200

La toux, qui était très pénible, devient moins fréquente et moins intense en 5 jours; elle a presque disparu le 10e jour.

Très bon résultat.

Observation n° 7.

M. Mas.... Gide, 36 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale excavée à droite et bactériologiquement confirmée.

Toux importante et fréquente.

Du 20 mars au 23 mai 1967, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total : 194 gélules.

Tolérance parfaite.

Aucun symptôme digestif.

Pas de céphalées, de vertiges, ou d'insomnie.

Bonne diurèse.

Urée se maintenant à 0,30 g aux différents contrôles.

Aucune anomalie sanguine.

10-3-67	GR =	4 600 000
	GB =	8 300
23-5-67	GR =	4 560 000
	GB =	7 800

La toux, qui était sèche, quinteuse, improductive, est devenue nulle en 6 jours.

Excellent résultat.

Observation n° 8.

M. DIA.... Sialou, 26 ans.

A l'occasion d'une toux persistante, dépistage d'une importante tuberculose gauche, avec adénopathies hilaires du même côté — BK : +.

Toux très importante, en rapport avec une grosse inflammation de la bronche souche droite en bronchoscopie.

Du 15 mai au 16 juin 1967, le malade recevra 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir.

Bonne tolérance.
Aucun trouble digestif.
Aucun trouble nerveux.
Bonne diurèse.
Azotémie à 0,30 g inchangée après 1 mois.
Aucune modification sanguine.

15-5-67	GR =	4 700 000
	GB =	5 300
10-6-67	GR =	4 500 000
	GB =	6 200

Disparition totale de la toux en 8 jours.

Excellent résultat.

Observation n° 9.

M. Rau.... René, 43 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale très diffuse, avec bacilloscopies positives.

Insuffisance surrénalienne confirmée biologiquement.

Laryngite tuberculeuse.

Toux incessante, quinteuse.

Outre le traitement spécifique, le malade reçoit chaque jour, du 24 mai au 10 juin 1967, 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 54 gélules.

Très bonne tolérance générale.

Aucun trouble digestif ou nerveux.

Bonne diurèse.

Azotémie à 0,35 g à 15 jours d'intervalle.

Aucune modification sanguine.

24-5-67	GR = 4 200 000
	GB = 9 200
10-6-67	GR = 4 180 000
	GB = 8 000

Mac Lagan :

4 UV avant et après traitement.

Gros :

normal à 15 jours d'intervalle.

Action assez bonne sur la toux, qui cependant persiste au 16e jour, bien qu'elle ait diminué de moitié en intensité et fréquence.

Assez bon résultat.

Observation n° 10.

M. Bo.... Serge, 22 ans.

Pneumopathie subaiguë d'étiologie indéterminée.
Recherches virologiques négatives.
Flore microbienne banale et polymorphe dans l'expectoration.
Toux très pénible et constante, opacité du lobe inférieur droit, régressive en 10 jours.

Du 18 mai au 6 juin 1967, le malade reçoit quotidiennement 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 57 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun symptôme digestif.
Pas de signes nerveux.
Très bonne diurèse.
Pas d'anomalies sanguines.

18-5-67	GR =	5 640 000
	GB =	9 500
6-6-67	GR =	5 000 000
	GB =	8 400

Action spectaculaire sur la toux, stoppée en 24 h.

Excellent résultat.

Observation n° 11.

M. Har.... Kherroubi, 30 ans, manœuvre.

A l'occasion d'une toux persistante et importante durant depuis mars 1967, découverte le 8 mai 1967 d'une tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire du lobe supérieur gauche, bacillifère.

Outre le traitement spécifique, le malade reçoit du 12 mai au 28 juin 1967, quotidiennement, 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 141 gélules.

Tolérance parfaite.
Pas de troubles digestifs ou nerveux.
Bonne diurèse.
Pas de modifications sanguines.

10-5-67	GR = 4 260 000
	GB = 7 400
19-6-67	GR = 4 500 000
	GB = 7 400

Diminution considérable de la toux, en intensité et fréquence en 5 jours.
Disparition totale après 15 jours de traitement.

Excellent résultat.

Observation n° 12.

M. Po..... Jules, 71 ans, retraité.

Bronchite chronique avec emphysème depuis 1918 et s'aggravant progressivement.

Toux très importante, incessante avec expectoration difficile.

Diminution de 60 % de la fonction respiratoire, de type obstructif.

Du 20 juin au 24 juillet 1967, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir.

Très bonne tolérance.

Aucun trouble digestif ou nerveux.

Bonne diurèse.

Pas d'anomalies sanguines constatées.

19-6-67	GR =	4 880 000
	GB =	9 400
14-7-67	GR =	4 600 000
	GB =	6 400

Bon résultat d'ensemble.

Au 4e jour, la toux a fortement diminué, elle n'est plus aussi quinteuse et le sujet ne tousse pratiquement que le matin.

Bon résultat.

Observation n° 13.

M. VER.... Robert, 65 ans, chauffeur.

Tuberculose pulmonaire bilatérale multi-excavée, bacillifère. Il s'agit d'une rechute chez un malade dont le début de l'affection remonte à 1951.

BK : +.

Très gros fumeur.

Outre le traitement spécifique, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule le matin, le midi et le soir, du 20 juin au 20 juillet 1967, soit au total 90 gélules.

Très bonne tolérance, digestive, nerveuse.

Bonne diurèse.

Urée : 0,30 g à un mois d'intervalle.

Mac Lagan : 6 UV, inchangé après 1 mois.

Pas d'action sur le sang.

20-6-67	GR =	4 270 000
	GB =	9 200
20-7-67	GR =	4 500 000
	GB =	8 200

La toux, qui était particulièrement intense et fréquente au cours de la matinée et de la nuit, s'améliore un peu en quelques jours.

On augmente la dose de 1.023 M. D. à 6 gélules par jour, en 3 prises de 2 gélules, sans résultat.

Résultat médiocre.

Observation n° 14.

Sa... Mouloud, 58 ans, ancien mineur de fond.

Crachats hémoptoïques chez un silicotique, ancien mineur de fond.
Miliaire dense sur les clichés; emphysème des bases.
Toux très importante.
Dyspnée.
Diminution de moitié de la fonction respiratoire, de type obstructif.

Du 21 juin au 21 juillet 1967, le malade reçoit 3 gélules de 1.023 M. D. par jour, en 3 prises de 1 gélule matin, midi et soir, soit au total 90 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun trouble digestif, pas de céphalées, de vertiges, d'insomnie.
Bonne diurèse.
Pas d'action sur le sang.

21-6-67	GR =	3 440 000
	GB =	3 200
21-7-67	GR =	4 000 000
	GB =	6 000

La toux, qui était très pénible, est rapidement très améliorée en 48 h, mais elle persiste le matin, bien que moins intense et fréquente.

Bon résultat.

Observation n° 15.

HAC.... Mohamed, 26 ans, électricien.

Pneumopathie aiguë de la base gauche, d'étiologie imprécise, révélée par point de côté, fièvre, toux très importante et sèche.

Opacité hilio-basale gauche, rapidement régressive.

Virologie négative.

Cocci gram + dans l'expectoration.

Outre un traitement antibiotique banal, le malade reçoit, du 5 au 20 juillet 1967, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule, matin, midi et soir, soit au total 45 gélules.

Très bonne tolérance générale.

Aucun trouble digestif.

Aucun symptôme nerveux.

Bonne diurèse.

Pas d'anomalies sanguines.

4-7-67	GR =	4 290 000
	GB =	6 700
20-7-67	GR =	4 300 000
	GB =	7 000

Disparition totale de la toux en 8 jours.

Excellent résultat.

Observation n° 16.

M. Rou.... Crug, 36 ans, ferrailleur.

Hémoptysie récente chez un ancien tuberculeux, stabilisé.
Nombreuses calcifications dans les sommets et juxta-hilaires.
Bronchoscopie normale.
Toux intense, incessante, diurne et nocturne, malgré l'arrêt de l'hémoptysie.

Du 10 août au 17 septembre 1967, le malade reçoit une dose quotidienne de 1.023 M. D., en 3 doses d'une gélule matin, midi et soir.

Très bonne tolérance.
Aucun trouble digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.
Urée maintenue à 0,25 g.
Pas d'action sanguine.

8-8-67	GR =	4 140 000
	GB =	13 760
21-8-67	GR =	4 220 000
	GB =	6 850

Trés bon résultat.

Nette amélioration de la toux, surtout nocturne; elle est moins intense et moins fréquente.
Au 10e jour, elle a pratiquement disparu; seuls persistent quelques accès de toux au réveil.

Observation n° 17.

M. Leb.... Roger, 66 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale, multi-excavée et bacillifère.
Toux et expectoration purulente.
La toux est particulièrement marquée, incessante et suffocante.

Outre le traitement spécifique classique, le malade reçoit du 24 juilet au 29 août 1967 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises de 1 gélule matin, midi et soir, soit 116 gélules au total.

Très bonne tolérance.
Aucun trouble digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.
Azotémie inchangée à 5 semaines d'intervalle.
Aucune action toxique sur le sang.

24-7-67	GR =	3 660 000
	GB =	11 660
29-8-67	GR =	4 600 000
	GB =	8 100

Excellent résultat, obtenu rapidement en 6 jours; la toux est modérée et discrète, surtout matutinale.

Après 15 jours de traitement, elle a totalement disparu.

Observation n° 18.

M. Pro.... Jean-Claude, 29 ans, garçon de restaurant.

Tuberculose pulmonaire bilatérale sévère, multi-excavée, bacillifère.
Toux très importante, aussi bien nocturne que diurne, épuisant le malade.

Outre le traitement spécifique classique, le malade reçoit, du 10 septembre au 20 septembre 1967, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit 30 gélules au total.

Très bonne tolérance.
Aucun effet secondaire, tant sur le plan digestif que nerveux.
Bonne diurèse.
Aucun effet sur les éléments du sang.

10-9-67	GR =	3 700 000
	GB =	19 760
20-9-67	GR =	4 200 000
	GB =	8 200

Excellent résultat obtenu rapidement en 2 jours.
Disparition totale de la toux.

Observation n° 19.

M. Jou.... Léon, 45 ans.

Tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire du lobe supérieur gauche, bacillifère.

Toux importante et grasse gênant le sommeil.

Outre le traitement spécifique classique, le malade reçoit, du 30 juillet au 21 septembre 1967, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit 165 gélules au total.

Très bonne tolérance digestive ou nerveuse.

Bonne diurèse.

Pas d'action nocive sur le sang.

25-7-67	GR =	5 000 000
	GB =	9 900
21-9-67	GR =	4 480 000
	GB =	5 800

Action rapide sur la toux qui devient moins pénible en 48 h.

Persistance d'une toux sèche matutinale, d'ailleurs discrète jusqu'à la fin du traitement.

Très bon résultat.

Observation n° 20.

M. KHE.... Abdullah, 66 ans.

Bronchite chronique chez un gros fumeur, avec toux très importante quinteuse, peu productive.

Bonne fonction respiratoire.

Bronchoscopie subnormale.

Du 12 septembre au 18 septembre 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D. en 3 prises d'une gélule, matin, midi et soir, puis 6 gélules en 3 prises de 2, du 18 septembre au 3 octobre 1967, soit au total 108 gélules.

Très bonne tolérance, même aux doses fortes.

Pas de symptômes digestifs ou nerveux.

Bonne diurèse.

Pas d'action nocive sur le sang.

12-9-67	GR =	4 300 000
	GB =	11 740
3-10-67	GR =	4 460 000
	GB =	9 600

La toux s'est à peine améliorée, restant importante le matin et la nuit.

L'augmentation des doses thérapeutiques jusqu'à 6 gélules par jour n'améliore pas l'effet antitussif.

Résultat médiocre.

Observation n° 21.

M. Bel.... Segline, 38 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale, multi-excavée, bacillifère.
Altération de l'état général.
Toux très importante, épuisante.

Outre le traitement spécifique classique, le malade reçoit, du 19 août au 12 octobre 1967, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 162 gélules.

Très bonne tolérance digestive et nerveuse.
Bonne diurèse.
Pas d'action nocive sur le sang.

19-8-67	GR = 4 210 000
	GB = 13 360
12-10-67	GR = 4 300 000
	GB = 12 400

En 4 jours la toux s'améliore considérablement.
En 15 jours, elle a disparu.

Excellent résultat.

Observation n° 22.

M. Beh.... Mohamed, 42 ans.

Tuberculose pulmonaire multi-nodulaire très étendue.
Bacilloscopies négatives.

Outre le traitement spécifique classique, le malade reçoit, du 26 septembre au 15 octobre 1967, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 57 gélules.

Très bonne tolérance générale.
Pas de troubles digestifs.
Aucun symptôme nerveux.
Bonne diurèse.
Aucune action nocive sur le sang.

26-9-67	GR	= 3 690 000
	GB	= 7 300
12-10-67	GR	= 4 620 000
	GB	= 7 000

A noter une éruption cutanée fugace, très purigineuse, due à la streptomycine (cuti-réaction à la streptomycine positive).

Excellent résultat.

La toux a disparu en 6 jours.

Observation n° 23.

M. Mar.... Jean, 59 ans.

Tuberculose pulmonaire ancienne stabilisée.
Hémoptysie récente.
Nombreuses calcifications et traînées fibreuses aux sommets.
Bronchite chronique avec emphysème.
Insuffisance fonctionnelle pulmonaire de 20 % environ, de type obstructif.
Bronchoscopie normale.

Du 1er octobre au 15 octobre 1967, le malade reçoit quotidiennement 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 30 gélules.

Bonne tolérance digestive ou nerveuse.
Bonne diurèse.
Pas d'action nocive sur le sang.

1-10-67	GR =	3 920 000
	GB =	5 000
11-10-67	GR =	4 230 000
	GB =	6 800

Très bon résultat.

Atténuation rapide de la toux en 3 jours.
Seule persiste une discrète toux le matin à la fin du traitement.

Observation n° 24.

M. Fed.... Ahmed, 43 ans.

Etat de mal asthmatique chez un Algérien présentant des crises d'asthme depuis l'enfance.

Toux incessante, épuisante, que rien n'a calmé jusqu'à ce jour.

Du 14 septembre au 12 octobre 1967, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule, matin, midi et soir, soit au total 87 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun symptôme digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.
Formule sanguine inchangée.

13-9-67	GR = 5 170 000	
	GB = 6 200	(dont 10 % eosino)
12-10-67	GR = 4 870 000	
	GB = 7 000	(dont 3 % oesino)

Très bon résultat, obtenu rapidement en 48 h; seule persistera en fin de traitement une discrète toux sèche matutinale.

Observation n° 25.

M. Ro.... Georges, 47 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale sévère, multi-excavée, bacillifère.
Très mauvais état général.
Toux incessante très pénible.

Outre le traitement spécifique classique, le malade reçoit, du 14 au 28 octobre 1967, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 42 gélules.

Excellente tolérance générale.
Pas de troubles digestifs et nerveux.
Bonne diurèse.
Numération sanguine non modifiée.

14-10-67	GR =	3 400 000
	GB =	8 000
28-10-67	GR =	4 800 000
	GB =	6 700

Excellent résultat très rapidement.

Disparition de la toux en 3 jours.

Observation n° 26.

M. Gar.... Manuel, 65 ans.

Bronchite chronique avec emphysème.

Toux très importante diurne et nocturne, quinteuse, peu productive.

Exploration fonctionnelle : diminution de 40 % de la fonction respiratoire, de type obstructif.

Bronchoscopie : inflammation diffuse de la muqueuse bronchique.

Du 10 septembre au 18 octobre 1967, le malade reçoit 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 114 gélules.

Excellente tolérance.

Aucun trouble digestif ou nerveux.

Diurèse bonne.

Aucune action nocive sur le sang.

10-9-67	GR = 4 370 000
	GB = 8 720
18-10-67	GR = 4 500 000
	GB = 7 800

Assez bon résultat, mais incomplet.

Diminution de la toux, en intensité ou fréquence, mais persistance d'une toux matutinale.

Observation n° 27.

M. Tch.... Grégoire, 72 ans.

Très grosse bronchite avec emphysème.
Toux très importante, constante entraînant des suffocations.
Bronchorrhée muqueuse.
Insuffisance respiratoire sévère avec déficit de 60 %.
Bronchite importante et diffuse en bronchoscopie.

Du 19 octobre au 31 décembre 1967, le malade reçoit 3 gélules de 1.023 M. D., réparties en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 219 gélules.

La tolérance a été parfaite.
Aucun symptôme anormal digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.

Hématies minute :

1850 le 19-10-67
1830 le 22-11-67

Mac Lagan :

2 UV inchangé un mois après.

Pas d'action sur les séries rouge et blanche du sang.

19-10-67	GR =	4 300 000
	GB =	8 200
22-11-67	GR =	4 880 000
	GB =	6 600

Excellent résultat.

Nette amélioration au 4e jour du traitement.
Disparition de la toux au 7e jour.

Observation n° 28.

M. Ber.... Guy, 44 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale diffuse, non excavée, bacillifère. Toux très importante, quinteuse, surtout nocturne.

Outre le traitement spécifique classique, le malade reçoit, du 4 décembre 1967 au 4 janvier 1968, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 93 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun symptôme digestif.
Pas de troubles nerveux.
Bonne diurèse.
Pas d'action sur les lignées rouge et blanche du sang.

4-12-67	GR =	4 100 000
	GB =	15 000
4-1-68	GR =	4 120 000
	GB =	6 800

Excellent résultat sur la toux, qui s'améliore en 8 jours et disparaît au 10e jour.

Observation n° 29.

M. Co.... Maurice, 42 ans.

Epithélioma malpighien de l'origine de la bronche souche droite avec atélectasie totale du poumon.

Confirmation par biopsie d'un bourgeon sous endoscopie.

Pneumonectomie droite 45 jours après avec bonnes suites opératoires.

Toux très importante, incoercible, dès l'entrée dans le service.

Du 22 novembre au 16 décembre 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule le matin, à midi et le soir, soit au total 74 gélules.

Très bonne tolérance.
Pas de troubles digestifs.
Aucun symptôme nerveux.
Diurès bonne.
Aucune action nocive sur le sang.

22-11-67	GR =	4 590 000
	GB =	7 000
10-12-67	GR =	4 600 000
	GB =	9 000

Très bon résultat, un peu lent à se déclencher.

La sédation de la toux n'est obtenue qu'au 10e jour.
Seule persiste une discrète toux matutinale.

Observation n° 30.

M. Bet.... Messaoud, 38 ans.

Très forte bronchite aiguë, avec râles bulleux diffus dans les 2 champs pulmonaires.

Toux très importante avec expectoration muqueuse incessante, aussi bien nocturne que diurne.

Accentuation des arborisations vasculaires aux 2 bases.

Du 12 décembre 1967 au 5 janvier 1968, le malade reçoit 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir.

Tolérance excellente.

Aucun effet secondaire sur le plan digestif ou nerveux.

Très bonne diurèse.

Pas d'action nocive sur les lignées rouge et blanche du sang.

12-12-67	GR =	4 600 000
	GB =	7 800
5-1-68	GR =	4 500 000
	GB =	6 600

Excellent résultat.

Action rapide et nette sur la toux, qui disparaît en 6 jours.

Observation n° 31.

M. Lar.... Mohamed, 32 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale étendue, confirmée bactériologiquement.

Toux très importante, fréquente, peu productive.

Du 14 novembre au 16 décembre 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 96 gélules.

Très bonne tolérance générale.
Aucun trouble digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.
Pas d'action nocive sur le sang.

14-11-67	GR =	4 200 000
	GB =	11 600
15-12-67	GR =	4 300 000
	GB =	8 200

Excellent résultat.

La toux particulièrement importante disparaît totalement en 3 jours.

Observation n° 32.

M. Ga.... Jean, 40 ans, employé de commerce.

Rhino-bronchites fréquentes, de nature allergique très probable.
Toux constante, quinteuse, fatigante.

Du 26 novembre au 9 décembre 1967, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 39 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun symptôme digestif anormal.
Aucun trouble nerveux.
Bonne diurèse.

Hématies minute :

1200 - 1440 à 10 jours d'intervalle.

Pas d'action nocive sur le sang.

26-11-67	GR =	5 000 000
	GB =	14 800
10-12-67	GR =	5 000 000
	GB =	7 200

Très bon résultat sur la toux, qui s'améliore en 6 jours.

Seule persiste une toux matutinale d'ailleurs légère.

Il est à noter que de nombreux antitussifs, absorbés par le malade, étaient restés sans résultat.

Observation n° 33.

M. Rim.... Louis, 55 ans.

Bronchite chronique avec emphysème chez un ancien tuberculeux guéri.

Toux très importante avec bronchorrhée.

Hyperclarté des 2 champs pulmonaires en radiographie.

Inflammation diffuse de la muqueuse bronchique en bronchoscopie.

Diminution de 40 % de la fonction respiratoire, de type mixte, restrictif et obstructif.

Du 20 octobre au 20 novembre 1967, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 93 gélules.

Très bonne tolérance générale.

Pas de troubles digestifs ou nerveux.

Bonne diurèse.

Pas d'action nocive sur les lignées rouge et blanche du sang.

20-10-67	GR = 4 900 000
	GB = 14 600
20-11-67	GR = 4 600 000
	GB = 7 200

Bon résultat.

Très nette diminution de la toux, devenue moins violente, moins fréquente.

Après 10 jours persiste encore une toux matutinale.

Observation n° 34.

M. Ar.... Henri, 49 ans.

Bronchite chronique avec emphysème : pneumopathies récidivantes de la bronche droite.

Toux très marquée, constante et peu productive.

Râles sifflants et ronflants.

Cliché normal.

Bronchoscopie : signes inflammatoires diffus avec épaississement des vaisseaux fibreux.

Fonction respiratoire diminuée de 30 % et de type obstructif.

Du 14 novembre au 13 décembre 1967, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 87 gélules.

Très bonne tolérance d'ensemble.

Pas de troubles digestifs ou nerveux.

Bonne diurèse.

Hématies minute :

1100 et 800 à un mois d'intervalle.

Aucune action nocive sur le sang.

14-11-67	GR = 4 600 000
	GB = 6 800
13-12-67	GR = 4 600 000
	GB = 7 200

Excellent résultat sur la toux, qui disparaît totalement en 8 jours.

Observation n° 35.

M. Maz.... Lucien, 32 ans, boucher.

Tuberculose pulmonaire chronique, avec sclérose importante des lobes supérieurs fortement rétractile.

Bacilloscopies négatives.

Toux très importante, constante, dyspnéisante.

Du 4 décembre 1967 au 5 janvier 1968, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 86 gélules.

Très bonne tolérance.

Aucun trouble digestif ou nerveux.

Bonne diurèse.

Aucune action nocive sur le sang.

4-12-67	GR = 4 200 000
	GB = 6 900
5-1-68	GR = 4 600 000
	GB = 6 800

Très bon résultat.

La toux a pratiquement disparu en 8 jours; seule persiste une toux discrète le matin chez ce sujet gros fumeur.

Observation n° 36.

M. Pr.... René, 61 ans, gardien de nuit.

Tuberculose pulmonaire chronique excavée à droite.
Bronchite chronique surajoutée.
Toux très importante particulièrement marquée la nuit.
Bacilloscopie positive.

Outre le traitement spécifique, le malade reçoit, du 16 octobre au 16 décembre 1967, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 183 gélules.

Très bonne tolérance après 2 mois de traitement ininterrompu.
Aucun trouble digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.

Hématies minute :

1500 et 1400 à un mois d'intervalle.

Mac Lagan :

3 UV et 3 UV à 2 mois d'intervalle.

Aucune action nocive sur le sang.

16-10-67	GR =	4 200 000
	GB =	6 800
16-11-67	GR =	4 300 000
	GB =	7 000
16-12-67	GR =	4 500 000
	GB =	7 200

Excellent résultat.

Disparition totale de la toux en 8 jours et de façon définitive.

Observation n° 37.

M. Mar.... Fernand, 68 ans.

Bronchite chronique avec emphysème.
Bronchorrhée importante sans DDB.
Toux très intense et pénible, fréquente.
Sclérose péri-hilaire.
Inflammation diffuse de la muqueuse bronchique en bronchoscopie.
Diminution de 40 % de la valeur fonctionnelle, de type obstructif.

Du 2 décembre 1967 au 3 janvier 1968, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 126 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun trouble digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.

Hématies minute :

3200 - 3100 à 1 mois d'intervalle.

Pas d'action nocive sur le sang.

2-12-67	GR = 4 600 000
	GB = 7 800
3-1-68	GR = 4 800 000
	GB = 7 500

Excellent résultat.

La toux disparaît radicalement en 4 jours.

Observation n° 38.

M. Bel.... Mohamed, 39 ans.

Asthme sévère à dyspnée continue.
Toux quinteuse, particulièrement pénible la nuit, empêchant le sommeil.

Du 24 octobre au 24 novembre 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 63 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun trouble digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.
Pas d'action nocive sur le sang.

24-10-67	GR =	4 800 000
	GB =	6 900
24-11-67	GR =	4 850 000
	GB =	7 000

Bon résultat, mais incomplet.

La toux est nettement influencée dès le 4e jour du traitement, mais elle persiste encore après un mois, surtout le matin, très atténuée il est vrai.

Observation n° 39.

M. Del.... René, 60 ans.

Embolie pulmonaire d'origine phlébitique, avec troubles fonctionnels respiratoires importants, dont la toux est le symptôme majeur.

Crachats hémoptoïques : épanchement de la base gauche qui regressera en 10 jours.

Cœur pulmonaire aigu à l'électrocardiogramme.

Du 2 décembre 1967 au 3 janvier 1968, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 66 gélules.

Bonne tolérance.

Aucun trouble digestif ou nerveux.

Bonne diurèse.

Pas de modification de la formule sanguine.

2-12-67	GR = 4 200 000
	GB = 14 800
3-1-68	GR = 4 300 000
	GB = 7 600

Excellent résultat.

Disparition totale de la toux en 6 jours.

Observation n° 40.

M. Nir.... Serge, 78 ans.

Bronchite chronique avec emphysème.

Grosse insuffisance respiratoire de type obstructif avec fonction diminuée de 50 %.

Inflammation diffuse de la muqueuse bronchique en bronchoscopie.

Toux très importante, constante, entraînant des crises de suffocation.

Du 21 octobre au 20 novembre 1967, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 90 gélules.

Très bonne tolérance.

Aucun trouble digestif ou nerveux.

Bonne diurèse.

Aucune action particulière sur le sang.

21-10-67	GR =	4 800 000
	GB =	6 200
20-11-67	GR =	4 800 000
	GB =	6 000

Excellent résultat.

Disparition totale de la toux en 4 jours.

Observation n° 41.

M. Ni.... Jean, 32 ans.

Tuberculose pulmonaire droite étendue et multi-excavée, bacillifère. Toux très importante, fréquente, quinteuse.

Outre le traitement spécifique classique, le malade reçoit, du 1er octobre au 14 novembre 1967, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule, matin, midi et soir, soit au total 135 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun effet secondaire sur le tractus digestif.
Pas de signes nerveux.
Bonne diurèse.
Pas d'action nocive sur le sang.

1-10-67	GR =	5 000 000
	GB =	7 200
14-11-67	GR =	4 800 000
	GB =	7 300

Excellent résultat sur la toux, qui disparaît en 48 h.

Observation n° 42.

M. Pes.... Jean, 45 ans.

Tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire du lobe supérieur droit, avec caverne en rétention — BK : +.
Toux très marquée, pénible, peu productive.

Outre le traitement spécifique et classique, le malade reçoit, du 14 novembre au 14 décembre 1967, 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 90 gélules.

Très bonne tolérance générale.
Aucun trouble digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.
Pas d'albuminurie.
Urée inchangée : 0,25 g à un mois d'intervalle.
Pas d'action nocive sur le sang.

14-11-67	GR =	4 620 000
	GB =	8 800
14-12-67	GR =	4 400 000
	GB =	8 400

Excellent résultat, très rapide.

Disparition de la toux en 48 h.

Observation n° 43.

M. KAG.... Lucien, 58 ans.

Tuberculose pulmonaire chronique avec ancienne caverne dans un lobe supérieur droit rétracté.

Toux constante, très pénible, empêchant le sommeil.

Le traitement antibiotique est sans effet, le malade étant résistant à tous les remèdes. Une exérèse est envisagée.

Du 12 novembre au 12 décembre 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 fois, matin, midi et soir, soit au total 90 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun trouble digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.
Pas d'albuminurie.
Urée inchangée à 0,35 g après 1 mois.
Aucune action nocive sur le sang.

12-11-67	GR =	4 800 000
	GB =	6 400
12-12-67	GR =	4 800 000
	GB =	6 200

Résultat excellent obtenu rapidement en 3 jours sur la toux.

Observation n° 44.

M. Car.... Pierre, 68 ans.

Etat de mal asthmatique évoluant vers une insuffisance respiratoire sévère.

Toux quinteuse, très intense, sèche et pénible.

Du 14 octobre au 14 novembre 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 102 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun trouble digestif ou nerveux.
Bonne diurèse.
Formule sanguine inchangée.

14-11-67	GR =	4 600 000
	GB =	6 800
14-12-67	GR =	4 800 000
	GB =	6 400

Excellent résultat, obtenu rapidement en 3 jours sur la toux, qui disparaît totalement.

Observation n° 45.

M. Out.... Ben Ahmed. 47 ans.

Bronchite chronique avec emphysème.

Toux très importante et quinteuse.

Bronchorrhee.

Signes d'inflammation chronique de la muqueuse bronchique en bronchoscopie.

Bronchogramme lipiodolé normal.

Insuffisance de type obstructif de 50 % environ à l'exploration fonctionnelle du poumon.

Du 2e novembre au 8 decembre 1967, le malade reçoit 3 gelules de 1.023 M.D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit 27 gélules.

La toux penible et très importante s'attenue en 48 h. mais persiste. La dose de 1.023 M.D. est portee à 4 gelules, puis 6 gelules par jour jusqu'au 30-12-67, soit 162 gélules nouvelles.

Tolerance parfaite même à la dose de 6 gelules quotidiennes

Aucun trouble digestif.

Aucun phénomène nerveux.

Diurès constamment normale.

Aucune action sur la formule rouge et blanche.

29-11-67	GR =	4 800 000
	GB =	6 800
30-12-67	GR =	4 800 000
	GB =	6 700

Remarquable action sur la toux, avec cependant un certain retard. Il est à noter que l'augmentation des doses a peu influencé celle-ci.

Disparition totale et définitive de la toux.

A noter que le malade a subi un traitement par antibiotiques et corticoïdes pendant son hospitalisation.

Resultat excellent.

Observation n° 46.

M. Lar.... Ali, 34 ans, manœuvre.

Tuberculose pulmonaire bilatérale chronique, ulcéro-fibreuse avec bronchite et emphysème.

Bacilloscopie positive.

Déficit fonctionnel de 40 %, de type obstructif.

Toux quinteuse, constante, gênant le sommeil.

Du 15 décembre 1967 au 7 janvier 1968, le malade reçoit chaque jour 3 gélules de 1.023 M. D., en trois prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 69 gélules.

La tolérance a été excellente tant sur le plan digestif que nerveux.

Bonne diurèse.

Formule rouge et blanche non modifiée.

15-12-67	GR = 4 300 000
	GB = 11 600
6-1-68	GR = 4 400 000
	GB = 18 200

Très bonne action sur la toux, mais lente à se manifester et incomplète. Ce n'est qu'au 8e jour qu'elle a diminué de moitié environ quant à sa fréquence et à son intensité.

Bon résultat.

Observation n° 47.

M. Luc.... Pierre, 86 ans.

Dilatation des bronches surtout marquée à gauche, avec atelectasie du lobe inférieur.

Poussées infectieuses hivernales constantes avec forte bronchorrhée purulente.

Toux importante grasse.

Suppuration bronchique de 200 cc par jour.

Le malade est soumis à un traitement antibiotique.

En outre, du 17 octobre au 18 novembre 1967, il reçoit pour sa toux 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit 96 gélules au total.

La tolérance a été parfaite.

Aucun trouble digestif.

Pas de phénomènes nerveux, céphalées, vertiges, nervosisme ou insomnies.

Diurèse constamment normale, sédiment urinaire toujours normal, pas d'albuminurie.

Hématies minute, avant et après traitement : 870 - 900.

Aucune action sur le sang.

17-10-67	GR =	5 000 000
	GB =	12 000
18-11-67	GR =	4 955 000
	GB =	7 200

Remarquable résultat sur la toux, qui disparaît en 3 jours. L'action est tellement nette que le malade ne toussant plus vide mal ses bronches, et on est obligé de faire un drainage postural.

Excellent résultat.

Observation n° 48.

M. Mic.... Jean, 48 ans.

Bronchite chronique avec emphysème.
Insuffisance respiratoire de 60 % environ, de type obstructif.
Toux très importante, incessante, entraînant de véritables accès de suffocation.

Du 1er au 4 octobre 1967, le malade reçoit 3 gélules de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, dose qui est portée à 4 gélules par jour du 5 octobre au 6 novembre 1967, dont 2 gélules le soir, soit au total 140 gélules reçues par le malade.

Tolérance très bonne.
Aucune action sur la sphère digestive.
Aucun phénomène nerveux.
Diurèse constamment normale.

2-10-67	GR =	4 200 000
	GB =	8 900
5-11-67	GR =	4 300 000
	GB =	7 200

Excellent résultat sur la toux, améliorée en 48 h et stoppée définitivement au 6e jour, dès que la dose a été portée à 4 gélules par jour.

Excellent résultat.

Observation n° 49.

M. Des.... André, 65 ans.

Tuberculose pulmonaire droite largement ulcérée, avec rétraction du lobe supérieur.

Laryngite tuberculeuse surajoutée.

Toux très importante.

Mauvais état général.

Traitement spécifique classique.

Du 21 novembre au 23 décembre 1967, le malade reçoit 4 gélules par jour de 1.023 M. D. (1 gélule le matin et à midi et 2 le soir), soit 128 gélules au total.

Très bonne tolérance du produit aussi bien sur le plan digestif que nerveux.

22-11-67	GR = 4 650 000
	GB = 12 600
23-12-67	GR = 4 700 000
	GB = 11 000

Diurèse normale.

Très bon résultat sur la toux, qui s'est rapidement améliorée en 3 jours et disparaît dès le cinquième jour de traitement.

Excellent résultat.

Observation n° 50.

M. You.... Wladimir, 59 ans.

Bronchite chronique avec emphysème sévère.
Sclérose biapicale, reliquat d'une ancienne tuberculose.
Diminution de 40 % de la fonction respiratoire, de type obstructif.
Toux très importante, sèche et quinteuse.

Du 16 octobre au 15 novembre 1967, le malade reçoit 3 gélules par jour de 1.023 M. D., en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir, soit au total 90 gélules.

Très bonne tolérance.
Aucun symptôme digestif anormal.
Bonne diurèse.
Aucun trouble nerveux.

15-10-67	GR =	4 200 000
	GB =	10 600
16-11-67	GR =	4 000 000
	GB =	9 600

Excellent résultat obtenu en 4 jours.

Disparition de la toux.

COMMENTAIRES

Les 50 malades concernés sont des hommes dont l'âge s'étale entre 22 et 86 ans, mais dont la moyenne d'âge est de 45 à 60 ans.

Les principales affections traitées comprenaient :

24 tuberculeux pulmonaires porteurs en général de lésions sévères ou de formes inactives étendues;
14 bronchites chroniques avec ou sans emphysème;
5 asthmes sévères;
2 cancers pulmonaires;
2 pneumopathies aiguës;
1 embolie pulmonaire;
1 silicose;
1 dilatation des bronches.

Tous ont été sélectionnés en fonction de l'importance et de l'intensité de leur toux.

Tolérance. — Elle a été excellente dans toutes nos observations, sans exeception, même chez les malades dont le traitement a dépassé un mois de durée.

Cette tolérance a été appréciée cliniquement :

a) *sur le plan digestif :* recherche de symptômes gastriques (brûlures, crampes, sensation de ballonnement) — recherche de nausées ou vomissements — de troubles intestinaux (diarrhées ou constipation) — aucun des 50 malades n'a signalé le moindre trouble gastro-intestinal — troubles hépatiques (aucun cas de subictère ou de douleurs hépatiques chez nos sujets) — 6 malades ont été explorés sur le plan fonctionnel hépatique à un mois d'intervalle par la réaction de Mac Lagan qui n'a pas été modifiée et est demeurée normale);

b) *sur le plan rénal :* la tolérance a été excellente également, qu'il s'agisse de la diurèse, de la recherche d'une albuminurie éventuelle, du taux d'urée sanguine, du compte des hématies et leucocytes minute;

c) *sur le plan nerveux :* très bonne tolérance également, pas de céphalées, de nervosisme, d'insomnie;

d) *sur le plan sanguin :* la médication a été très bien tolérée — la numération et la formule sanguine on tété suivies sur nos 50 malades, elles ne se sont guère modifiées, et nous n'avons constaté ni anémie, ni chute significative des globules blancs, ni modification qualitative de la formule sanguine; à noter une éruption mortilliforme très prurigineuse apparue au 10e jour du traitement chez le malade de l'observation n° 22. Elle était due non au 1.023 M. D., mais à une réaction d'intolérance à la streptomycine comme l'a montré une cuti-réaction fortement positive, faite à travers une goutte de solution de didromycine.

Les résultats. — Ils ont été remarquables dans l'ensemble :

a) *excellents* : disparition totale de la toux, et ceci très rapidement en 3 à 4 jours : 62 % ;

b) *très bons* : disparition totale de la toux, mais plus lentement, en 8 à 15 jours : 20 % ;

c) *assez bons* : amélioration nette de la toux, mais non complète, avec persistance d'une toux surtout matutinale : 14 % ;

d) *médiocres* : peu d'action sur la toux, malgré l'augmentation des doses, doublées chez certains de nos malades : 4 %.

En somme, 82 % de nos 50 malades ont eu un résultat thérapeutique excellent, si l'on tient compte des caractères initiaux de la toux, qui était intense, constante, épuisante pour le malade.

Il est à noter que, dans l'observation n° 32, le malade n'avait pas été amélioré par différents antitussifs et qu'il a été remarquablement soulagé par le 1.023 M. D.

Nous avons cherché à savoir si nos deux échecs étaient dus à un facteur particulier. Dans l'une des observations, il s'agissait d'une tuberculose pulmonaire grave et très étendue, et dans l'autre d'une bronchite chronique grave, et nos 2 malades étaient de gros fumeurs qui ont persisté dans leurs habitudes de tabagisme. Il semble donc bien que le tabac ait joué un rôle capital dans ces deux résultats médiocres.

Il en a été de même pour les résultats classés dans la rubrique assez bons, c'est-à-dire améliorés incomplètement.

Il ne semble pas que nos résultats aient été influencés par la nature des maladies en cause. Nos résultats excellents ou très bons ont été observés aussi bien chez nos tuberculeux que nos bronchitiques, que nos asthmatiques ou nos cancéreux.

Nous tenons à signaler les parfaits résultats que nous avons obtenus dans les toux d'origine allergique.

Il est possible enfin que l'amélioration de la toux ne soit pas due intégralement à l'absorption du 1.023 M. D. car les corticoïdes, les antibiotiques ont pu, en tarissant les sécrétions, améliorer à la longue le réflexe tussigène. Le fait est probable chez les malades dont l'amélioration de la toux a été obtenue après 15 à 20 jours. Par contre, dans 62 % de nos résultats, l'action élective du 1.023 M. D. n'est pas douteuse, étant donné la rapidité d'action.

Indications - Posologie. — La thérapeutique de la toux par le 1.023 M. D. s'applique à toutes les affections pneumologiques dans lesquelles la toux constitue une symptôme important, par la fatigue qu'elle provoque, l'insomnie qu'elle crée.

Il nous paraît que toutes les causes irritatives doivent être supprimées d'emblée; au premier rang, la suppression du tabac s'impose, elle améliorerait certainement les résultats d'ensemble.

La posologie le mieux adaptée nous semble être de 3 gélules par jour, en 3 prises d'une gélule matin, midi et soir.

L'augmentation des doses à 4 ou même 6 gélules par jour n'a pas modifié nos résultats.

CONCLUSIONS

Le 1.023 M. D. a été étudié cliniquement chez 50 malades, présentant diverses affections accompagnées d'une toux très importante.

Le résultat thérapeutique a été excellent ou très bon dans 82 %, et très rapide dans 62 % des observations. Ceci est d'autant plus appréciable que les nombreux médicaments utilisés dans ce domaine ne donnent pas toujours les résultats que l'on est en droit d'attendre d'eux.

La tolérance clinique, hématologique ou biologique a été remarquable dans tous les cas, sans exception.

Les indications en sont très larges et s'adressent à toutes les affections tussigènes sans contre-indication.

La dose thérapeutique comporte la prise quotidienne de 3 gélules, sans que l'augmentation de la dose améliore le résultat.

Etant donné son activité antitussive jointe à sa parfaite tolérance et à sa facilité d'administration, il nous a semblé que le 1.023 M. D., en raison des excellents résultats obtenus dans les toux d'origine très diverses, méritait une étude plus approfondie. Nous espérons que ce travail personnel qui nous a permis de nous familiariser avec l'étude de la physiopathologie de la toux apportera aussi une modeste contribution à sa thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

ALVAREZ (F.), *Pleuroscopie suivie de section d'adhérences dans un cas de toux irritative.* La Méd. Ibera, n° 931, 14 sept. 1965.

AMEUILLE (P.), *Toux et réflexes respiratoires décapités.* Presse Méd., 24 déc. 1941, n° 111-112, p. 1381-1385.

AMEUILLE (P.), LEMOINE (J. M.), *Etude de la pathologie bronchique.* Liv. Luso. España, edit, Lisbonne, 1948.

AMEUILLE (P.), TOURNEAUD (J.), *les Zones tussigènes supra-glottiques.* B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 29 fév. 1924.

BACALLAO (M. L.), CABALLERO (A. D.), *Fractures costales par la toux.* Rev. Cubana. Med., 30 juin 1966, 5, n° 3, p. 339-345.

BALLENGER (S. S.), *A Study of ciliary activity in the respiratory tracts of animal.* Ann. Otol. Rhino. and Laryngol., 1949, 58, p. 351-369.

BALLON (H. C.), *Physiological mechanism of expectoration.* Amer. Rev. Tuberc. 1939, 40, p. 1-8.

BANYAI (A. L.), *Mechanism of cough and its control.* G. P., mars 1960, 21, p. 83-95.

BARLOW (O. W.), *Une comparaison de la morphine, narcotine, papavérine sur la respiration des rats et des lapins.* J. Lab. Clin. Méd., 1933, 18, p. 785.

BASABE (H.), *Valeur séméiologique et mécanisme de la toux.* La Sem. Méd., 18, nov. 1943, 50, n° 46, p. 1163-1167.

BERMAN (B. A.), *Habitude de toux chez les adolescents.* Ann. of. Allerg., janv. 1966, 24, n° 1, p. 43-46.

BERNSTEIN (L.), *Un tic respiratoire : la toux aboyante de la puberté. Une observation traitée avec succès.* Laryng., mars 1963, n° 3, p. 315-319.

BIEZUNER (J.), *la Toux : diagnostic différentiel et traitement.* Union Méd. Canada, sept. 1958, 87, n° 9, p. 1080-1083.

BICKERMAN (H. A.), *les Produits antitussifs récents.* Méd. Clin. N. Amer., 45, 805, p. 821, 1961.

BICKERMAN (H. A.), COHEN (B. M.), GERMAN (E.), ITKIN (S.), *la Réaction tussigène de sujets normaux stimulés expérimentalement par un aérosol d'acide citrique : les altérations dues aux agents antitussifs.* Am. J. Méd. Sc., juill. 1956, 232, n° 1011, p. 57-66.

BICKERMAN (H. A.), BARACH (A. L.), *Production expérimentale de la toux par aérosols d'acide citrique sur des sujets humains.* Amer. J. Méd. Sc., 1954, 228, p. 156-163.

BOISSIER (J. R.), *Etude expérimentale des antitussifs.* 6e congrès international de thérapeutique. Strasbourg 1, 2, 3 oct. 1959, p. 145-165.

BOISSIER (J. R.), E. M. C. Thérapeutique 3, 25, 268 A 10, 7-1961.

BOUVIER (J. B.), THENOT (A.), PASSERON (J.), *Où en est la médication béchique?* Rev. du Prat., 21 déc. 1967, 17, n° 33, p. 4711-4715.

BUCHER (K.), *Physiologie et pharmacologie de la toux.* Pharmacol. Reviews, 10 mars 1958, p. 43-58.

BUCHER (K.), JACOT (C.), *Sur le mécanisme de la toux.* Helv. Physiol. Acta., 1951, 9, p. 454-462.

CAGLIERIS (A. N.), NEGRIS (S.), *La syncope due à la toux.* Riv. Pat. ner. ment., 1959, 80, n° 1, p. 13-56.

CARPI (U.), *la Toux, mécanisme physiopathologique, manifestations cliniques.* Minerva Méd., 5 sept. 1957, 48, n° 71, p. 2813-2816.

CASTAUT (H.), NAQUET (R.), REGIS (N.), VIGOUROUS (M.), *Une forme particulière du syndrome d'hyperréflexie sino-carotidienne : la toux obnubilante (ictus laryngé, cataplexie de la toux).* Rev. neurol., juill. 1959, 101, n° 1, 69.

CELICE (J.), *Méd. actuelles de la toux.* Revue du Prat., 21 déc. 1959, 9, n° 33, p. 3577-3583.

CHABRIER (P.), GUIDICELLI (R.), THUILLIER (J.), *Annales pharmaceutiques Françaises,* 1950, 8, p. 261-273.

CHEVOT (L.), *Radiocinématographie et valeur de la dynamique trachéo-bronchique pendant la toux au cours des bronchographies à l'hydrast.* J. Radiol. Electrol., sept. 1965, 40, nos 8-9, p. 561-565.

CURRENS (J. H.), WHITE (P. D.), *la Toux comme symptôme des maladies cardiovasculaires.* Ann. intern. Méd., 30, 1949, p. 528-543.

DEBAIN, *L'enfant qui tousse.* Entretiens de Bichat, thérapeutique, 1956, p. 182-183.

DEBRAY (C. H.), HARDOUIN (J. P.), *la Toux spasmodique de décubitus, signe de hernie gastrique de l'hiatus œsophagien.* Presse Méd., 2 fév. 1957, 65, 10, p. 207.

DESPONS (J.), *la Toux chez le jeune enfant.* J. Méd. Bordeaux, fév. 1957, 144, n° 2.

DE VLESSCHOUWER (G. R.), Arch. Int. Pharmacodyn, 1954, 97, p. 34-53.

DIAZ (F. V.), BLAY (J. R.), *Syncopes de toux dans les maladies cardiovasculaires.* Rev. España. Cardiol., mai-juin 1951, n° 3, p. 217-260.

DOMENJOZ (R.), *Considérations générales sur les mécanismes de la toux.* 6e congrès international de thérapeutique, Strasbourg, 1, 2, 3 oct. 1959, les Antitussifs, p. 113-119.

DOMENJOZ (R.), *Zur auswertung hustenstillender arzneimeittel.* Arch. Exp. Path. Pharmark, 215, p. 1924-1952.

DOUGLASS (B. E.), *Causes et traitements de la toux.* Méd. clin. North. Am., juill. 1954, p. 949-962.

DOYNE BELL (A.), *le Problème de la toux chronique chez l'enfant.* Practitioner, déc. 1952, 169, n° 1014, p. 620-627.

DRINKER (C. K.), *The Fonctions of the nervers in lungs and thoracic walls.* Amer. Rew. Tuber., 1948, 58, p. 1-14.

DURAND (C. H.), PIGNEY (J. P.), GUILLEMET (B.), *Enregistrements audiographique et quantitatif de la toux. Application à la surveillance des coqueluches.* Gaz. Méd. France, 25 oct. 1966, 73, n° 20, p. 3859.

EICHLER (O.), SMIATECK (A.), *Versuche zur auswertung von mitteln zur bekämpfung des reizhustens.* Arch. Exp. Path. Pharmak. 194, 621-628, 1940.

ERNST (A. M.), *Pharmakologische untersuchungen und wertbestimmung von hustenstillenden mitteln.* Arch. Int. Pharmacodyn. 58, p. 363-369, 1938.

FREJAVILLE (J. P.), BISMUTH (C.), CHRISTOFOROV (B.), *Antitussifs.* Conc. Méd. (suppl.), 25 mai 1968, 90, n° 21, 187.

FENICHEL (O.), *Physiopathologie de la toux.* Méd. Psychosom., avr. 1943, 5, p. 181-184.

FERRU (N.), GUILLON (G.), *la Toux répétitive, signe cardiaque d'alarme dans le premier âge.* Arch. Franç. Péd., oct. 1967, 24, n° 8, p. 949-950.

FRIEBEL (M.), *Relation entre propriétés antitussives et autres effets centraux.* 6e congrès intern. de thérapeutique, Strasbourg, les Antitussifs, 1, 2, 3 oct. 1959, p. 185-188.

GAYRARD (P.), *Etude spirographique de la toux chez le sujet normal et dans les syndromes obstructifs.* Poumon et cœur, 1966, n° 2, p. 211-223.

GORDONOFF (T.), *Physiologie et pharmacologie de l'expectoration.* Ann. et Bull. Soc. Roy. de Scien. Méd. et Nat. de Bruxelles, 1937, 7-8, p. 173-191.

GORDONOFF (T.), *Expectorants et antitussifs.* 6e congrès international de thérapeutique, Strasbourg, les Antitussifs, 1, 2, 3 oct. 1959, p. 121-138.

GORDONOFF (T.), *les Nouveaux Médicaments de la toux.* Méd. et Hygiène, 30 mars 1960, 459, p. 225-226.

GREISHEMER (E. M.), *The Mecanism of cough, a review.* J. Amer. Med. Wom. Ass., déc. 1960, 15, p. 1165-1168.

GRIMAUD (R.), LABAYE (P.), *les Toux d'origine O. R. L.* J. Français O. R. L., août-sept. 1965, 14, n° 5, p. 461-465.

GROSS (A.), LEBON (P.), *Action de la morphine et de la chlorpromazine sur la toux expérimentale provoquée chez le chien par excitation faradique sous bronchoscopie de l'éperon trachéal.* Thérapie, 1959, 14, 2, p. 275-282.

GROSS (A.), LARIAS (M. C.), LAMBERT (R.), *Technique de toux expérimentale chez le chien par excitation faradique de la plèvre viscérale.* C. R. Soc. Biol. Paris, 1956, 150, p. 1936-1940.

GROSS (M.), *la Valeur diagnostique du phénomène de toux d'après Krevzfuchs.* Münch. Med. Wschr., n° 15, 613, 10 avr. 1931.

GROSSER (H.), *Toux et bronchospasme.* Ther Gegenw, déc. 1962, 101, n° 12, p. 569-573.

HALPERN (B. N.), STIFEL (C.), LILOPOULOS, BRIOT (M.), CONOVICI (C.), *Recherches expérimentales sur un nouvel antihistaminique de synthèse : la cinnarizine.* Arch. Inter. Pharmacodyn., 1963, 142, n° 1-2.

HAMILTON (W. F.), WOODBURY (R. A.), HARPER (H. T.), *Pression artérielle cérébrospinale et veineuse chez l'homme pendant la toux et l'effort.* Amer. J. Physiol., 1944, 141, p. 42-50.

HAMELIN (E.) jr., VICKERY (A. L.) jr., *Toux et masse médiastinale*. New. England J. Med., 31 mai 1962, 266, n° 22, p. 1169-1173.

HANSEN (F.), DORTMANN (A.), *A propos de la provocation d'accès typiques de toux de coqueluche par administration intraveineuse de lobéline*. Arch. F. Kinderh., 1956, n° 2, p. 121-127.

HENRICI, *De l'importance qu'il y a à tousser correctement*. Med. Welt., 21 janv. 1939, 13, n° 3, p. 81-83.

HEYMEN (R.), MILLER (M. D.), *Central autonomic regulation in health and disease with special reference to the hypothalamus*. Grune et Sutton édit., 1942, p. 201-222.

HOFFMANN (L.), SCHROER (R.), *Cause et signification diagnostique de la toux sanglante*. Münch. Med. Wshr., 17 juin 1960, n° 25, p. 1243-1247.

HOGLUND (M. J.), MICHAELSON (M.), *A method for determining the cough therhold with some prelimining experiments of the effects of codeine*. Acta Physiol. Scand., 1950, 21, p. 168-173.

HOOK (G.), *la Toux banale, un problème de thérapeutique*. Ther. Gegenw., oct. 1961, 100, n° 10, p. 536-538.

HUIZINGA (E.), *la Compression de la toux et le souffle béchique de Jackson, 2 composantes de la toux*. Ann. of otol. Rhin. Laryng., déc. 1967, 76, n° 5, p. 923-924.

HUIZINGA (E.), *Sur les changements de la lumière des bronches pendant la respiration et la toux*. Ann. Oto. Laryng., mars 1965, 82, n° 3, p. 143-146.

JACKSON (C.), Cough. J. Amerc. Med. Ass., 1922, 79, p. 1399-1404.

JIMENEZ-VARGAS (J.), MOURIZ (A.), SARRIA (J.), *Cough and bronchital constriction*. Rev. Es. Fisiol., 1960, 16, p. 67-68.

KASE (Y.), *News methods of estimating cough depressing action*. Nippon Yakuruguku Zassi, 1953, 2, p. 7-13.

KERR (A.) jr. et DERBES (V. J.), *The Syndrome of cough syncope*. Ann. Inter. Med., 1953, 39, p. 1240-1253.

KLASSEN (K. P.), NORTON (D. R.), CURTIS (G. M.), *The Effect of high vagus section upon the clinical physiology of the bronchia*. J. Lab. Clin. Med., 34, p. 1730, 1949.

KLASSEN (K. P.), NORTON (D. R.), CURTIS (G. M.), *The Clinical Physiology of th human bronchia, the effect of vagus section on the cough reflex, bronchial caliber and clearence of bronchial secretions*. Surgery, 1951, 29, p. 483-490.

KONZETT (H.), ROTHLIN (E.), *The Effect of narcotine on the cough reflex and on bronchial musculature*. Experientia, Basel, 1954, 10, 472.

KRÖPFLI (P.), *Ueber das verhalten einiger atmungsgrössen beim husten*. Helv. Physiol. Acta, 1950, 8, p. 33-43.

LA BARRE (J.), PLISNIER (H.), *A propos des propriétés antitussigènes et bronchodilatatrices du chlorhydrate de narcotine*. Arch. Int. Pharmacodyn, 1959, CXIX, nos 1-2.

LAGUNA, *Symptomatologie de la toux férine*. Pratica. Méd., mai 1957, 5, n° 53, p. 5-12.

LAMBERT (R. M. DE), *la Toux chronique*. Méd. J. Australia, 4 oct. 1952, 39, n° 14, p. 487-489.

LAPOUGE (J.), *Toux amygdalienne*. E. M. C., O. R. L., 20 530 - 6 G, 1962.

LAROCHE (F. R.), *la Toux spasmodique de l'enfant*. Thèse, Paris 1960, n° 31.

LAURENT (P.), RODIER (P.), *la Toux des opérés*. La gazette des hôpitaux, 20 mai 1956, 14, p. 1-4.

LEBON (P.), *Physiopathologie de la toux*. J. Français. O. R. L., nov. 1957, 6, n° 7, p. 1070-1083.

LEDEN (H. VON), ISSHIKI (N.), *Analyse de la toux au niveau du pharynx*. Arch. of Otolaryng., juin 1965, 81, n° 6, p. 616-625.

LEFEBVRE (J.), CREMER (V.), AUTIER (C.), *Intérêt de la bronchographie lipiodolée chez les enfants tousseurs chroniques n'ayant aucun passé tuberculeux*. Arch. Franç. Péd., 1958, 15, n° 2, p. 277-286.

LEINER (G. C.), ABRAMOWITZ (S.), SMALL (M. J.), STENBY (J. B.), *Intensité du flux maximum de la toux*. AM. J. Méd. SC, fév. 1966, 251, n° 2, p. 211-214.

LEMEIGNAN (M.), STRESCHENBERGER (G.), LECHAT (P.), *De l'utilisation du cobaye décérébré pour l'étude des antitussifs*. Thérapie, mars, avr. 1966, 21, n° 2, p. 361-366.

LEPINE (Ch.), *la Toux chronique*. Bull. Union Méd. Canada, avr. 1958, 87, n° 4, p. 464-466.

LIAN, CANTONNET, MILOVANOVICH, *l'Ictus laryngé des bronchitiques et la toux obnubilante*. Sem. Hôpit. Paris, n° 37, p. 1197, 1948.

LOUDON (R. G.), BROWN (L. C.), *Fréquence de la toux chez les malades atteints d'une affection respiratoire*. Am. Rev. Resp. Dis., déc. 1967, 96, n° 6, p. 1137-1143.

LOUDON (R. G.), *le Temps et la toux*. Am. Rev. Resp. Dis., mars 1964, 89, n° 3, p. 352-359.

MAC INTOSH (H. D.), ESTES (E. H.), WARREN (J. V.), *le Mécanisme de la syncope due à la toux*. Am. Heart J., juill. 1956, 52, n° 1, p. 70-82.

MITCHELL (J. B.), *Fracture due à une toux*. Brit. Med. J., 22 déc. 1951, n° 4746, p. 1492-1493.

MONCELLI SCIANNAMEO (M.), CAIRELLA (M.), *les Fractures dues à la toux*. Arch. Tisiol., mars 1957, 12, n° 3, p. 193-222.

MUELLER (B.), *Zur Mechanismus des hustens*. Helv. Physio. Acta, 1954, 12, n. 137-146.

NANTZ (J. M.), *les Antitussifs*. Strasbourg Méd., mars 1960, 120, n° 3, p. 205-212.

NARIO (A.), *la Toux émétisante d'origine solaire*. Revista Medica Lat. Amer. XI V, 116, 1203, juill. 1929.

OFFERLE (O.), *la Toux chronique chez l'enfant en dehors des bronchectasies*. Thèse, Paris, mai 1953.

PALEY (P. Y.), *Qu'est-ce que la toux?* Sem. Hôpit. Paris, 22 avr. 1954, 30, n° 26, p. 1648-1651.

PALEY (P. Y.), *Fractures de côtes provoquées par la toux*. Sem. Méd., 1952, 19, p. 402-406.

PEETERS (E. G.), *les Propriétés antitussives de la noscapine*. Le Scalpel, 114, 21 oct. 1961, p. 945-954.

PEDERSEN (A.), SANDE (E.), HUIDBERG (E.), SCHWARTZ (M.), *Etude du mécanisme de la syncope de la toux*. Acta. Med. Scand., juin 1966, 179, n° 6, p. 653-661.

PHILIPZEN (H.), SCHRAPPE (O.), *Syncopes par toux, genèse et traitement*. Münch. Med. Wschr., 28 avr. 1967, 109, n° 17, p. 951-952.

POZETTO (H.), TRAMIER (J.), *Physiologie et physiopathologie de la toux*. Incidences thérapeutiques. Poumon et cœur, 1962, 18, n° 4, p. 393-406.

PRIME (F. J.), *l'Expérimentation des médicaments antitussifs chez l'homme*. Brit. Med. J., 22 avr. 1961, n° 5233, p. 1149-1151.

RAMOS (F. G.), *le Pneumothorax dû à la toux*. Rev. Informat. scient. internat., mai, juin 1959, 2, n° 12, p. 16-20.

RANDI (G.), BENINI (G.), *Trois cas de fractures de côtes dues à la toux*. Minerva chir., 30 avr. 1952, 7, n° 8, p. 309-312.

RIBADEAU, DUMAS, TARNEAUD, *la Toux rebelle des rhino-pharyngites*. Nourisson, sept.-oct. 1943, n° 5, p. 99-100.

RIENZO (S. DI), *Physiologie des hustens*. Fort. Rongenst. 1953, 78, p. 1-14.

ROE (P. F.), KULKARNI (B. N.), *Pneumomédiastin chez l'enfant qui tousse*. Brit. J. Di. chest., juill. 1967, 61, n° 3, p. 147-150.

ROHRER (F.), *Physiologie du mouvement respiratoire*. Handbuch norm. pathol. Physiol., 2, 1925, p. 70-127.

ROOK (A. F.), *Toux et inconscience : l'épilepsie dite laryngée*. Brain, juin 1946, 69, n° 2, p. 138-148.

ROSS (B. B.), GRAMIAK (R.), RAHN (H.), *Physical Dynamics of cough mechanism*. J. appl. Physiol., 1955, 8, p. 264-268.

ROTH (F.), *Faut-il traiter les tousseurs?* Sem. Hôp. Paris, 10 juin 1956, 32, n° 35, p. 2032-2033.

SADOUL, Revue du Prat. XII, 32, 11, 112, 1963, p. 3813-3822.

SAVINI (E. C.), PARIENTE (G. F.), *Etude des antitussifs sur le lapin conscient. Action sur le centre respiratoire*. Thérapie, sept.-oct. 1967, 22, n° 5, p. 1014-1034.

SCHARPEY-SCHAFFER (E. P.), *Mécanisme de la syncope consécutive à la toux*. Brit. Med. J., 17 oct. 1953, n° 4841, p. 860-863.

SCHARPEY-SCHAFFER (E. P.), *Effect of coughing in intrathoracic pressure, artérial presure and peripheral blood flew*. J. Physiol., 1953, 122, p. 351-357.

SCHROEDER (W.), *Die Verwendung des vagusschlingenhundes für die Wertbestinmmung hustenstillender substanzen*. Arch. Exp. Path. Pharmak., 1951, 212, p. 433-439.

SCHUBERT (K.), *Toux due à une grosse luette*. Deutsche Med. Wschr., 1er nov. 1963, 88, n° 44, p. 2138.

SCHWARTZ (R.), *la Toux. Mise au point physiopathologique et thérapeutique*. Bruxelles Med., 25 janv. 1959, 39, n° 4, p. 125-131.

SILIMBANI (A.), *la Toux expérimentale chez l'homme et l'animal*. Oto. Rino. Laring. Ital, 1960, 29, n° 4, p. 301-313.

SOUZA (F. DE), *Problèmes psychosomatiques concernant l'appareil respiratoire*. Jor. Brasil. Psyquiat., 1949, 1, p. 3-16.

STEFKO (P. L.), BENSON (W. N.), *A Method for the evaluation of antitussive agents in the unanesthetized dog*. J. Pharmacol., 1953, 108, p. 217-223.

SUTHERLAND (J. M.), BOWMAN (D. A.), TYRER (J. H.), *le Syndrome toux, avec suggestions sur le rôle possible joué par l'athérosclérose cérébrale (perte de connaissance précédée de toux)*. Med. J. Australia, 9 janv. 1965, 52, n° 2, p. 39-42.

TESSIER (R.), MARTRE (P.), BOILAIT (J.), *la Fragilité costale à la toux*. J. franç. Méd. chir. thor., 1957, 11, n° 1, p. 70-76.

TIFFENEAU (R.), *Essais thérapeutiques des antitussifs. Principes*. Thérapie, 1960, 15, n° 1, p. 90-96.

TOTOLIN (F.), *la Toux*. Génie Méd., 15 janv., 15 févr. 1966, n° 217, p. 29-33.

VASSELIN (N.), *Sédatifs de la toux*. France Méd., mars 1960, 23, n° 3, p. 151-157.

VULPIAN (E.), *Sur la production de la toux par les excitations de la membrane muqueuse du larynx*. Arch. Physiol., 1882, 10, p. 272-284.

WEBER (H. H.), *Exploration radiologique de la toux*. Fortschr. Geb. Röntegenstr., avr. 1959, 90, n° 4, p. 452-474.

WEISSER (K.), *Sur le mécanisme de la toux*. Helv. Physiol. Acta, 1953, 11, p. 55-63.

WIDDICOMB (J. G.), *Rapidly adapting méchanoreceptors in the trachea of the cat*. J. Physiol., 1952, 118, p. 46-47.

WIDDICOMBE (J. G.), *Receptors in trachea and bronchia of the cat*. J. Physiol., 1954, 123, p. 71-104.

WILSON (G. W.), *Analyse d'un symptôme de conversion transitoire simulant la toux*. Inter. J. Psychoanal., 1935, 16, p. 123-125.

WINTER (C. A.), FLATAKER (L.), *Antitussive compounds : testing methods and results*. J. Pharmacol., 1954, 112, p. 99-108.

WINTER (C. A.), FLATAKER (L.), *Antitussive action of d-isométhadone and d-méthadone in dogs*. Proc. Soc. Exp. Biol. NY, 1952, 81, p. 563-565.

WYNN-WILLIAMS (N.), *Fractures des côtes dues à une toux sans rapport avec la tuberculose pulmonaire*. Brit. Med. J., 22 déc. 1951, n° 4746, p. 1494-1496.

YANAGIHARA (M.), LEDEN (H. VON), WERNER KURUK (E.), *Paramètres physiques de la toux. Le larynx dans la toux normale simple*. Acta oto-laryngo, juin 1966, n° 0, p. 495-510.

VU, LE PRÉSIDENT DE THÈSE
PROFESSEUR G. BROUET

VU, LE DOYEN DE LA FACULTÉ
PROFESSEUR G. BROUET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS
J. ROCHE